Zur photosensibilisierten Sauerstoff-Übertragung auf Steroide und Steroid-Derivate mit olefinischen Doppelbindungen

Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades
der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Georg-August-Universität zu Göttingen

vorgelegt von

WOLFGANG EISFELD

aus Frankfurt a. M.

Göttingen
1965

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41544314_0016

D 7

Zur photosensibilisierten Sauerstoff-Übertragung auf Steroide und Steroid-Derivate mit olefinischen Doppelbindungen

Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades
der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Georg-August-Universität zu Göttingen

vorgelegt von

WOLFGANG EISFELD

aus Frankfurt a. M.

Göttingen
1965

UNIVERSITEITSBIBLIOTHEEK - LEIDEN -

Referent: Prof. Dr. G. O. Schenck

Korreferent: Prof. Dr. H. Brockmann

Tag der mündlichen Prüfung: 25. 2. 1965

Diese Arbeit wurde in den Jahren 1960 - 1963 in der Abteilung Strahlenchemie (Direktor: Prof. Dr. G. O. Schenck) am Max-Planck-Institut für Kohlenforschung in Mülheim a. d. Ruhr angefertigt.

Herrn Prof. Schenck, meinem verehrten Lehrer, danke ich herzlich für die Aufgabenstellung und die grosszügige Unterstützung dieser Arbeit.

Zahlreiche weiterführende Anregungen erhielt ich in Diskussionen mit den Herren O.-A. Neumüller und H.-J. Kuhn. Herrn O.-A. Neumüller danke ich besonders für die kritische Durchsicht dieser Arbeit.

Meinen Eltern gewidmet

Inhaltsverzeichnis

		Seite
T	THEORETISCHER TEIL	
T 0	Einführung	1
0.1	Zur Kenntnis der photosensibilisierten O_2-Übertragung	1
0.2	Kurze Literaturübersicht photosensibilisierter O_2-Übertragungen auf Steroide	3
0.3	Aufgabenstellung	6
0.4	Literaturverzeichnis zu T 0	8
T 1	Verlauf der photosensibilisierten O_2-Übertragung auf 3ß-Acetoxy- und 3ß-Hydroxy-$\Delta^{8(14)}$-ergosten	11
1.1	3ß-Acetoxy-$\Delta^{8(14)}$-ergosten (1)	11
1.2	Untersuchung des Hydroperoxydgemischs aus (1)	11
1.3	Konstitutionsaufklärung der Hydroperoxyde	15
1.3.1	3ß-Acetoxy-14α-hydroperoxy-Δ^{7}-ergosten (2)	15
1.3.2	3ß-Acetoxy-8α-hydroperoxy-Δ^{14}-ergosten (10)	21
1.3.3	3ß-Acetoxy-14α-hydroperoxy-Δ^{8}-ergosten (15)	27
1.4	Photosensibilisierte O_2-Übertragung auf 3ß-Hydroxy-$\Delta^{8(14)}$-ergosten (1a). 3ß-Hydroxy-14α-hydroperoxy-Δ^{7}-ergosten (2a)	30
1.5	Zusammenfassung	33
1.6	Literaturverzeichnis zu T 1	36
T 2	Verlauf der photosensibilisierten O_2-Übertragung auf 3ß-Acetoxy-Δ^{7}-cholesten	38
2.0	Einleitung	38
2.1	3ß-Acetoxy-Δ^{7}-cholesten (1)	38
2.2	Untersuchungen am Hydroperoxydgemisch	39

		Seite
T 2.3	Strukturaufklärung: 3ß-Acetoxy-7α-hydroperoxy-$\Delta^{8(14)}$-cholesten (2)	43
2.4	Strukturaufklärung der Bishydroperoxyde (3) und (4)	44
2.4.1	Nachweis der Bildung von (3) und (4) durch photosensibilisierte O_2-Übertragung auf 3ß-Acetoxy-7α-hydroperoxy-$\Delta^{8(14)}$-cholesten (2)	44
2.4.2	3ß-Acetoxy-7α.8ß-dihydroperoxy-Δ^{14}-cholesten(3)	46
2.4.3	3ß-Acetoxy-7α.8α-dihydroperoxy-Δ^{14}-cholesten(4)	50
2.5	Zusammenfassung	55
2.6	Literaturverzeichnis zu T 2	57
T 3	Zur Stereoselektivität der photosensibilisierten O_2-Übertragung auf Steroidolefine und konjugierte heteroannulare Steroiddiene	58
3.0	Vorbemerkung	58
3.1	Δ^5-Steroide (Δ^5-Cholesten und substituierte Δ^5-Cholestene)	58
3.2	Δ^4-Steroide (Δ^4-Cholesten und substituierte Δ^4-Cholestene)	62
3.3	Δ^7-Steroide (Substituierte Δ^7-Cholestene und -Ergostene)	66
3.4	Δ^{14}-Steroide (3ß-Hydroxy- und 3ß-Acetoxy-Δ^{14}-ergosten)	67
3.5	$\Delta^{8(14)}$-Steroide (Substituierte $\Delta^{8(14)}$-Cholestene und -Ergostene)	69
3.6	Δ^8-Steroid (3ß-Acetoxy-Δ^8-cholesten)	72
3.7	$\Delta^{7.14}$-Steroide (3ß-Acetoxy-$\Delta^{7.14.22}$-ergostatrien und -$\Delta^{7.14}$-ergostadien)	74
3.8	$\Delta^{8.14}$-Steroid (3ß-Acetoxy-$\Delta^{8.14}$-ergostadien)	76

		Seite
T 3.9	$\Delta^{3.5}$-Steroid ($\Delta^{3.5}$-Cholestadien)	78
3.10	Zusammenfassung	79
3.11	Literaturverzeichnis zu T 3	85
T 4	Zur Bestimmung der Halbwertskonzentration (ß)	87
4.1	Definition der Halbwertskonzentration (ß)	87
4.2	Zur Methode der ß-Wert-Bestimmung	88
4.3	Zur Durchführung der Messungen	90
4.3.1	Apparative Voraussetzungen (Mikrobelichtungs-apparatur)	90
4.3.2	Lösungsmittel	91
4.3.3	Sensibilisator und Lichtfilter	92
4.3.4	O_2-Nachlösung	94
4.3.5	O_2-Blindverbrauch	95
4.3.6	Aktinometrie	96
4.4	ß-Werte der in dieser Arbeit untersuchten Steroide	96
4.5	Zur Inhibitorwirkung von Estergruppen und konjugierten Doppelbindungen auf die photosensibilisierte O_2-Übertragung	99
4.6	Zusammenfassung	104
4.7	Literaturverzeichnis zu T 4	105
T 5	Substituenteneinflüsse auf die Reaktivität von Steroid-olefinen gegenüber photosensibilisierter O_2-Übertragung	106
5.0	Einführung	106
5.1	Zur Bestimmung der Substituenteneffekte	106
5.2	-I-Effekte	109
5.2.0	Definition des -I-Effektes	109

		Seite
T 5.2.1	-I-Effekte von Homoallylsubstituenten	109
5.2.2	-I-Effekt von Allyl-OH-Gruppen	112
5.2.3	-I-Effekt von Allylacetoxygruppen	114
5.2.4	Zur Reichweite des -I-Effekts	116
5.3	+I-Effekte	118
5.3.0	Zur Definition des +I-Effekts	118
5.3.1	+I-Effekte bei Steroidolefinen mit einer trisubstituierten Doppelbindung	118
5.4	Sterische und Ringspannungs-Effekte	121
5.5	Konjugationseffekt einer nichtreagierenden konjugierten Doppelbindung	125
5.6	Einfluss einer konjugierten Ketogruppe auf die Reaktivität der Doppelbindung gegenüber $\lfloor\cdot$Sens-$O_2\cdot$	127
5.7	Zusammenfassung	131
5.8	Literaturverzeichnis zu T 5	134
T 6	Kurze Zusammenfassung der Ergebnisse	136
E	EXPERIMENTELLER TEIL	
E 0	Allgemeines	138
0.1	Verzeichnis der verwendeten Abkürzungen	138
0.2	Bestimmung der physikalischen Daten	139
0.3	Spezielle Arbeitsmethoden	140
0.3.1	Dünnschichtchromatographische Analyse	140
0.3.2	Mikropräparative Dünnschichtchromatographie	142
0.3.3	Präparative Photooxydationen	143
0.3.4	Mikrohydrierung	144
0.4	Literaturverzeichnis zu E 0	144

		Seite
E 1	Zur photosensibilisierten O_2-Übertragung auf 3ß-Acetoxy- und 3ß-Hydroxy-$\Delta^{8(14)}$-ergosten	145
1.1	3ß-Acetoxy-$\Delta^{8(14)}$-ergosten (1) aus Ergosterin	145
1.2	Untersuchung des Hydroperoxydgemisches aus (1)	145
1.2.1	Photooxydationslösung von (1)	145
1.2.2	Alkoholgemisch durch Reduktion der Photooxydationslösung	146
1.2.3	Versuchte Acetylierung des Alkoholgemisches	146
1.2.4	Säurekatalysierte Wasserabspaltung aus dem Alkoholgemisch	146
1.2.5	Zur Ausbeutenbestimmung der Hydroperoxyde	147
1.3	Zur Konstitutionsaufklärung der aus (1) gebildeten Hydroperoxyde	147
1.3.1	3ß-Acetoxy-14α-hydroperoxy-Δ^7-ergosten (2)	147
1.3.1.1	Versuche zur Isolierung von (2)	147
1.3.1.2	3ß-Acetoxy-14α-hydroxy-Δ^7-ergosten (3) aus dem Hydriergemisch	148
1.3.1.3	Versuchte Acetylierung von (3)	148
1.3.1.4	3ß-Acetoxy-$\Delta^{8.14}$-ergostadien (8) aus (3)	148
1.3.1.5	(8) aus dem Hydriergemisch	149
1.3.1.6	3ß-Acetoxy-$\Delta^{7.14}$-ergostadien (7) aus (3)	149
1.3.1.7	MSA-Addukt (9) von 3ß-Acetoxy-$\Delta^{7.14}$-ergostadien (7)	150
1.3.1.8	(8) aus (7) durch säurekatalysierte Isomerisierung	151
1.3.1.9	3ß-Acetoxy-7α-hydroxy-$\Delta^{8(14)}$-ergosten (4) aus (3) durch Allylumlagerung	151
1.3.1.10	3ß-Acetoxy-7-oxo-$\Delta^{8(14)}$-ergosten (5) aus (4)	152
1.3.1.11	(5) aus 3ß-Acetoxy-14α-hydroxy-Δ^7-ergosten (3)	153

		Seite
E 1.3.1.12	3ß.7α-Diacetoxy-$\Delta^{8(14)}$-ergosten (6) aus (4)	154
1.3.1.13	3ß.7α-Dihydroxy-$\Delta^{8(14)}$-ergosten (4a) aus (6)	154
1.3.2	3ß-Acetoxy-8α-hydroperoxy-Δ^{14}-ergosten (10)	155
1.3.2.1	3ß-Acetoxy-8α-hydroxy-Δ^{14}-ergosten (11) aus (10)	155
1.3.2.2	3ß-Acetoxy-15α-hydroxy-$\Delta^{8(14)}$-ergosten (12) aus (11)	155
1.3.2.3	3ß.15α-Diacetoxy-$\Delta^{8(14)}$-ergosten (13) aus (12)	156
1.3.2.4	3ß-Acetoxy-15-oxo-$\Delta^{8(14)}$-ergosten (14) aus (12)	156
1.3.2.5	(14) aus 3ß-Acetoxy-8α-hydroperoxy-Δ^{14}-ergosten (10)	158
1.3.2.6	3ß-Acetoxy-$\Delta^{7.14}$-ergostadien (7) aus (11)	158
1.3.3	3ß-Acetoxy-14α-hydroperoxy-Δ^{8}-ergosten (15)	158
1.3.3.1	3ß-Acetoxy-14α-hydroxy-Δ^{8}-ergosten (16) aus (15)	158
1.3.3.2	Versuchte Acetylierung von (16)	158
1.3.3.3	3ß-Acetoxy-$\Delta^{8.14}$-ergostadien (8) aus (16)	159
1.3.3.4	Versuchte Allylumlagerung von (16)	159
1.3.3.5	Versuchte CrO_3/Pyridin-Oxydation von (16)	159
1.3.3.6	Photosensibilisierte O_2-Übertragung auf (15)	159
1.4	Photosensibilisierte O_2-Übertragung auf 3ß-Hydroxy-$\Delta^{8(14)}$-ergosten (1a)	160
1.4.1	3ß-Hydroxy-$\Delta^{8(14)}$-ergosten (1a) aus (1)	160
1.4.2	Photooxydationsgemisch aus (1a)	160
1.4.3	Reduziertes Photooxydationsgemisch	161
1.4.4	Acetyliertes Hydriergemisch	161
1.4.5	3ß-Hydroxy-14α-hydroperoxy-Δ^{7}-ergosten (2a) aus (1a)	161
1.4.6	3ß.14α-Dihydroxy-Δ^{7}-ergosten (3a) aus (2a)	162

		Seite
E 1.4.7	(3a) aus 3ß-Acetoxy-14α-hydroxy-Δ^7-ergosten	163
1.5	R_{St}-Werte der in Kapitel 1 untersuchten Verbindungen	164
1.6	Literaturverzeichnis zu E 1	166
E 2	Zur photosensibilisierten O_2-Übertragung auf 3ß-Acetoxy-Δ^7-cholesten	167
2.1	3ß-Acetoxy-Δ^7-cholesten (1) aus Dehydrocholesterin	167
2.2	Untersuchungen am Hydroperoxydgemisch aus (1)	167
2.2.1	Verfolgung der Hydroperoxydbildung	167
2.2.2	Alkoholgemisch durch Reduktion der Photooxydationslösung	168
2.2.3	Acetylierung der Alkohole	168
2.2.4	Versuchte Isolierung der Hydroperoxyde. Rückgewinnung von (1)	169
2.3	Zur Strukturermittlung des 3ß-Acetoxy-7α-hydroperoxy-$\Delta^{8(14)}$-cholesten (2)	170
2.3.1	3ß-Acetoxy-7α-hydroxy-$\Delta^{8(14)}$-cholesten (5) aus dem Hydriergemisch	170
2.3.2	3ß.7α-Diacetoxy-$\Delta^{8(14)}$-cholesten (6) aus (5)	171
2.3.3	(6) aus (1) durch SeO_2-Oxydation	171
2.4	Zur Strukturermittlung der Bishydroperoxyde (3) und (4)	172
2.4.1	Nachweis der Bildung von (3) und (4) durch photosensibilisierte O_2-Übertragung auf (2)	172
2.4.1.1	Photosensibilisierte O_2-Übertragung auf 3ß.7α-Diacetoxy-$\Delta^{8(14)}$-cholesten (6)	172
2.4.1.2	Reduktion der Photooxydationslösung von (6)	172
2.4.2	Zur Strukturermittlung des 3ß-Acetoxy-7α.8ß-dihydroperoxy-Δ^{14}-cholesten (3)	172

		Seite
E 2.4.2.1	3ß.7α-Diacetoxy-8ß-hydroxy-Δ^{14}-cholesten (11) aus dem acetylierten Hydriergemisch der Photooxydation von (1)	172
2.4.2.2	(11) aus dem Hydriergemisch der Photooxydation von (6)	174
2.4.2.3	Wasserabspaltung aus (11)	174
2.4.2.4	Verseifung von (11)	175
2.4.2.5	Versuchte katalytische Hydrierung von (11)	175
2.4.3	Zur Strukturermittlung des 3ß-Acetoxy-7α.8α-dihydroperoxy-Δ^{14}-cholesten (4)	175
2.4.3.1	Angereichertes 3ß-Acetoxy-7α.8α-dihydroxy-Δ^{14}-cholesten (10) aus dem Hydriergemisch der Photooxydation von (1)	175
2.4.3.2	Wasserabspaltung aus (10)	176
2.4.3.3	Versuchte präparative Acetylierung von (10)	177
2.4.3.4	3ß.7α-Diacetoxy-8α-hydroxy-cholestan (13) und 3ß.7α.8α-Trihydroxy-cholestan (16) als Vergleichssubstanzen	177
2.4.3.5	Perjodsäureoxydationstest auf 1.2-Glykole	177
2.4.3.6	Katalytische Hydrierung von (10)	178
2.5	R_{St}-Werte der in Kapitel 2 untersuchten Verbindungen	179
2.6	Literaturverzeichnis zu E 2	180
E 3	Zur photosensibilisierten O_2-Übertragung auf weitere Steroidolefine und konjugierte heteroannulare Steroiddiene	181
3.1	Δ^5-Steroide	181
3.1.1	Darstellung und Daten	181
3.1.2	Photosensibilisierte O_2-Übertragung: O_2-Gesamtaufnahme und dünnschichtchromatographische Produktanalyse	186

		Seite
E 3.1.3	Zur polarimetrischen Verfolgung der Hydroperoxydumlagerung	187
3.1.4	Analyse der Photooxydationsprodukte aus Cholesterin	187
3.1.5	Dunkeloxydation von Cholesterin zum Vergleich	190
3.2	Δ^4-Steroide	190
3.2.1	Darstellung und Daten	190
3.2.2	Photosensibilisierte O_2-Übertragung: O_2-Gesamtaufnahme und dünnschichtchromatographische Produktanalyse	193
3.2.3	Polarimetrische Verfolgung der Hydroperoxydumlagerung	193
3.3	Δ^7-Steroide	194
3.4	Δ^{14}-Steroide	195
3.5	$\Delta^{8(14)}$-Steroide	196
3.6	Δ^8-Steroide	197
3.7	3ß-Acetoxy-$\Delta^{7.14}$-ergostadien	198
3.8	3ß-Acetoxy-$\Delta^{8.14}$-ergostadien	198
3.9	$\Delta^{3.5}$-Cholestadien	199
3.10	Literaturverzeichnis zu E 3	200
E 4	Zur Bestimmung der Halbwertskonzentration (ß)	203
4.0	Verwendete Materialien	203
4.1	Zur Durchführung der Messungen	204
4.1.1	Die Mikrobelichtungsapparatur	204
4.1.2	Versuchsdurchführung	206
4.2	ß-Werte von Steroiden mit einer trisubstituierten Doppelbindung	207
4.3	ß-Werte von Steroiden mit einer tetrasubstituierten Doppelbindung	211

Seite

E 4.4 ß-Werte von Steroid-dienen 212

4.5 ß-Werte von Steroidolefinen unter Verwendung von Hämatoporphyrin bzw. Methylenblau als Sensibilisator 213

ANHANG

Liste der in dieser Arbeit erstmals beschriebenen, präparativ isolierten Verbindungen 214

Gesamtliteraturverzeichnis 215

Lebenslauf 222

THEORETISCHER TEIL

T 0 Einführung

T 0.1 Zur Kenntnis der photosensibilisierten O_2-Übertragung

Bei dem Versuch, Ergosterin durch das im Licht sensibilisierende Eosin in Vitamin D_2 umzuwandeln, entdeckten 1928 WINDAUS u. BRUNKEN [35] das Ergosterinperoxyd. Die sehr glatt verlaufende Reaktion des Diens mit O_2 stellte das erste Beispiel einer zu einem definierten und stabilen Peroxyd führenden photosensibilisierten O_2-Übertragung dar. Der Mechanismus dieser Reaktion wurde jedoch erst durch die um 1943 begonnenen systematischen Untersuchungen im Arbeitskreis von SCHENCK [9,18-20,23-26,28] aufgeklärt, in deren Verlauf auch die photosensibilisierte Hydroperoxyd-Synthese entdeckt wurde.

Nach SCHENCK [9,23] stellt die als "photosensibilisierte Sauerstoffübertragung" bezeichnete Reaktion einen speziellen Fall eines chemischen Relaismechanismus der Energieumwandlung dar. Der in homogener Lösung vorliegende Sensibilisator (Sens) geht durch Lichtabsorption in ein phototrop-isomeres Biradikal Sens* (=·Sens·) über (Initiationsschritt), das mit gelöstem Sauerstoff ein Addukt-Biradikal ·Sens-O_2· bildet (Propagationsschritt). Das ·Sens-O_2· überträgt im Terminationsschritt den Sauerstoff auf einen geeigneten Akzeptor A (Dien oder Olefin) unter Bildung eines cyclischen Peroxyds oder eines Allylhydroperoxyds AO_2 und unter Rückbildung des Sens im Grundzustand.

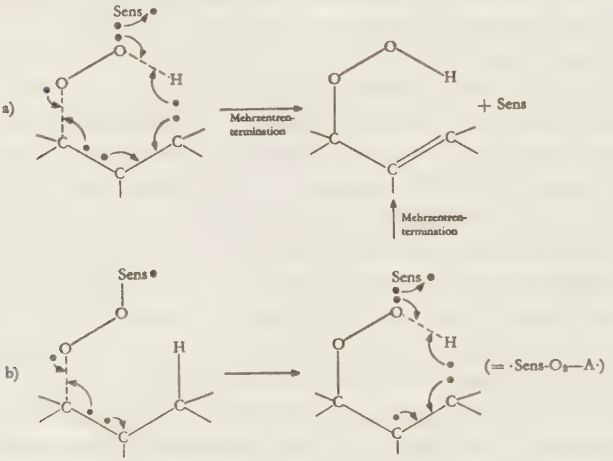
Hinweise auf die Natur des Terminationsschrittes der photosensibilisierten Hydroperoxyd-Synthese ergeben sich aus den folgenden, näher bei [9] diskutierten Beobachtungen:

1. Das Addukt-Biradikal ·Sens-O_2· überträgt den Sauerstoff ohne vorausgehende Dehydrierung des Olefins.
2. Die O_2-Übertragung verläuft stets als "indirekt substituierende Addition in der Allylstellung" (SCHENCK [18]). Ausnahmen von dieser Regel sind bisher nicht gefunden worden (ausführliche Diskussion bei SCHROETER [32]).
3. Die Reaktivität der C=C-Doppelbindung gegenüber ·Sens-O_2· ist umso grösser, je höher der Alkylsubstitutionsgrad der Doppelbindung ist (siehe auch SCHULTE-ELTE [33]).

4. Die Reaktivität der Doppelbindung wird durch eine benachbarte Carbonylgruppe und durch allylständige OH- und OOH-Gruppen herabgesetzt (siehe auch [33]).
5. Substituenten vermögen die Doppelbindung gegen einen Angriff von ·Sens-O_2· sterisch abzuschirmen (siehe auch [11,32,33]).
6. Die Reaktion von ·Sens-O_2· mit Olefinen erfolgt umso leichter, je stärker die abzulösenden Allylwasserstoffe aus der C=C-Doppelbindungsebene herausgedreht sind (siehe auch [11,32,33]).

Die in vielen Fällen gefundene Stereoselektivität der Hydroperoxydbildung ist auf die Punkte 5 und 6 zurückzuführen.

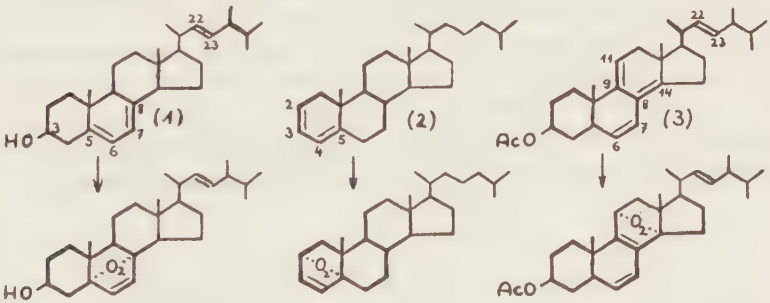
Der Terminationsschritt setzt die Anlagerung von ·Sens-O_2· an ein C-Atom der Doppelbindung voraus. Diese zu den Endprodukten Hydroperoxyd + Sens führende Reaktion von ·Sens-O_2· + Akzeptor kann dabei entweder einstufig unter Mehrzentrenterminäation (Mechanismus a) oder zweistufig (Mechanismus b) ablaufen, wobei der zweite Schritt unter Mehrzentrenterminäation verläuft [9,23]. Aus kinetischen Gründen ist der Reaktionsweg a der wahrscheinlichere [9].



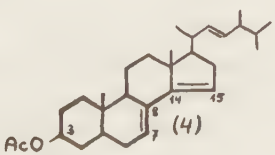
Die Endoperoxydbildung aus ·Sens-O_2· + konjugiertes s-cis-Dien verläuft analog der Hydroperoxydsynthese aus ·Sens-O_2· + Olefin. Anstelle der Allyl-C-H-Bindung wird im Übergangszustand die π-Bindung der konjugierten Doppelbindung aufgerichtet.

T 0.2 Kurze Literaturübersicht photosensibilisierter O_2-Übertragungen auf Steroide

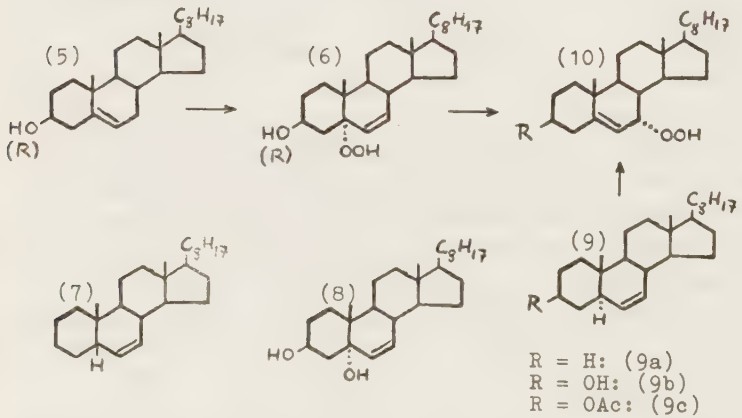
Analog dem Ergosterin (1) [35] reagieren zahlreiche homoannulare konjugierte Steroid-Diene wie z.B. $\Delta^{2.4}$-Cholestadien (2) und 3ß-Acetoxy-$\Delta^{6.8(14).9(11).22}$-ergostatetraen (3) photosensibilisiert mit O_2 unter 1.4-Addition zu Endoperoxyden (zusammenfassende Übersicht: BERGMANN u. McLEAN [3], SCHÖNBERG [31], LAUBACH u.a. [12]). Dabei greift ·Sens-O_2· stets von der sterisch leichter zugänglichen Seite des Moleküls an, bei den oben aufgeführten 9α.10ß-Steroiden von unten (α-Seite), bei 9ß.10α-Steroiden dagegen von oben (ß-Seite) (BARTON u.MORRISON [2], BLADON [4]).



Als heteroannulares konjugiertes s-cis-Dien erwies sich 3ß-Acetoxy-$\Delta^{7.14.22}$-ergostatrien (4) als photooxydierbar: BARTON u. LAWS [1] belichteten die Substanz in Gegenwart von Xanthenfarbstoffen und Sauerstoff und erhielten ein Gemisch von vier isomeren Verbindungen, zwei ungesättigte Hydroxyketone und ein Epoxyketon, deren Konstitution aufgeklärt werden konnte, sowie ein Hydroperoxyd oder Peroxyd unbekannter Struktur.



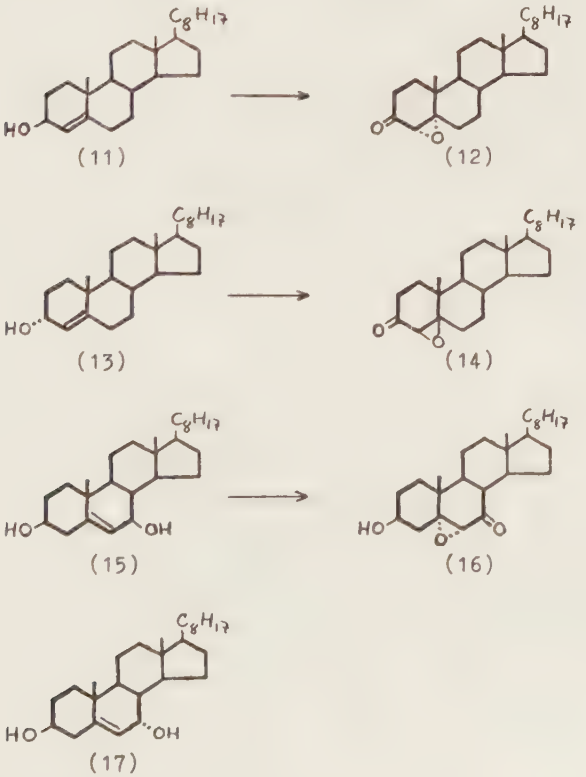
Die photosensibilisierte Hydroperoxydierung von Cholesterin (5) führt nach SCHENCK, GOLLNICK u. NEUMÜLLER [10, 25] selektiv zu 3ß-Hydroxy-5α-hydroperoxy-Δ^6-cholesten (6). Andere Δ^5-Steroide reagieren analog (SCHENCK u. NEUMÜLLER [13a,29], SCHENCK, NEUMÜLLER u. EISFELD [6,30]). NICKON u. BAGLI [14,15] unterwarfen 7α- bzw. 7ß-deuteriertes Cholesterin den Bedingungen der photosensibilisierten O_2-Übertragung. Sie fanden, dass zur Bildung des Hydroperoxyds (6) praktisch ausschliesslich der axiale 7α-Wasserstoff abgelöst wird. Weiterhin untersuchten sie die Stereoselektivität der photosensibilisierten Hydroperoxydsynthese am Beispiel von Δ^6-Steroiden. Während Δ^6-Coprosten (7) und 3ß.5α-Dihydroxy-Δ^6-cholesten (8) unverändert blieben, reagierten Δ^6-Cholesten (9a), 3ß-Hydroxy-Δ^6-cholesten (9b) und 3ß-Acetoxy-Δ^6-cholesten (9c) unter Bildung der entsprechenden Δ^5-7α-Hydroperoxyde (10). Diese sind identisch mit den früher von uns (SCHENCK, NEUMÜLLER u. EISFELD [6,30], vgl. auch LYTHGOE u. TRIPPETT [13]) durch Allylumlagerung der entsprechenden Δ^6-5α-Hydroperoxyde (6) erhaltenen Verbindungen.



NICKON u. BAGLI schlossen aus ihren Ergebnissen auf das Vorliegen eines cyclischen Mechanismus, in welchem der Eintritt des Sauerstoffs und die Ablösung des zur Doppelbindung allylständigen Wasserstoffs cis-axial erfolgen. Sie postulierten

ferner eine wesentlich leichtere Ablösung quasi-axialer gegenüber quasi-äquatorialen Wasserstoffen, konnten allerdings nicht ausschliessen, dass die beobachtete Stereoselektivität der sensibilisierten O_2-Übertragung durch sterische Abschirmung, etwa durch die 10ß-Methylgruppe bewirkt wird.

Eine kürzlich erschienene Veröffentlichung von NICKON u. MENDELSON [16] beschreibt die stereoselektive Bildung von α.ß-Epoxy-ketonen durch photosensibilisierte O_2-Übertragung auf Allylalkohole. So entsteht in guter Ausbeute aus 3ß-Hydroxy-Δ^4-cholesten (11) das Epoxy-keton (12) und aus 3α-Hydroxy-Δ^4-cholesten (13) das zu (12) isomere (14), aus 3ß.7ß-Dihydroxy-Δ^5-cholesten (15) die Verbindung (16), während das 7α-epimere (17) nicht reagiert.



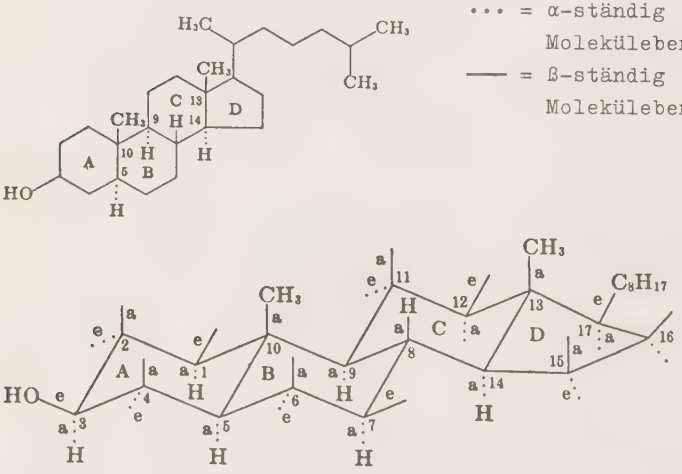
T 0.3 Aufgabenstellung

Die Fortführung der in unserem Arbeitskreis begonnenen [6,10,25,29,30] Untersuchungen zur photosensibilisierten O_2-Übertragung auf Steroid-Olefine erschien vor allem unter folgenden Fragestellungen interessant.

Welche Produkte werden gebildet bei der Hydroperoxydierung von Steroiden mit einer isolierten Doppelbindung in 4-, 7-, 8(9)-, 8(14)- und 14-Position? Verlaufen die Reaktionen ebenso selektiv wie beim Cholesterin? Inwieweit gilt auch für die photosensibilisierte O_2-Übertragung auf diese Steroide die Regel vom rückwärtigen Angriff ("rule of rear attack" [7]), nach der Reaktionen am Steroidgerüst wegen der abgeschirmten Molekülоberseite (ß-Seite) vorzugsweise durch Angriff von der fast ebenen Unterseite (α-Seite) erfolgen (vgl. Abb. 0.1)? Sind ausser sterischen Gründen eventuell auch energetische Ursachen für eine selektive Produktbildung verantwortlich?

Abbildung 0.1: Struktur und Konformation des 3ß-Hydroxycholestan (Cholestanol) als Grundkörper der in dieser Arbeit untersuchten Steroide

a = axial e = äquatorial
••• = α-ständig (unter der Molekülebene)
—— = ß-ständig (über der Molekülebene)



Zur eingehenden präparativen Untersuchung wählte ich 3ß-Acetoxy-$\Delta^{8(14)}$-ergosten als Beispiel eines tetrasubstituierten Olefins und 3ß-Acetoxy-Δ^{7}-cholesten als Steroid mit einer trisubstituierten Doppelbindung. In beiden Fällen war die Bildung u.a. von $\Delta^{8(9)}$-Verbindungen zu erwarten, die als Schlüsselsubstanzen zur Synthese von Corticosteroiden von Wert sind [5,8].

Weiterhin sollten die bereits von SCHULTE-ELTE [33] und von GOLLNICK [9] an einfach gebauten Olefinen begonnenen Untersuchungen zur Reaktivitätsbeeinflussung der C=C-Doppelbindung gegenüber ·Sens-O_2· durch eine benachbarte Hydroperoxy-, Hydroxy-, Acetoxy- oder Keto-Gruppe fortgeführt und auch auf andere Substituenten ausgedehnt werden. Da die Autoren [9,33] vorzugsweise offenkettige Olefine verwendeten, in denen die Substituenten keine definierte Konformation besitzen (freie Drehbarkeit der C-C-Einfachbindungen), konnte nur der Gesamteffekt der Nachbargruppe, der sich aus induktivem, mesomerem und sterischem Anteil zusammensetzt, erfasst werden. Steroide mit ihrem konformativ eindeutigen und starren Ringaufbau erschienen zur quantitativen Bestimmung von induktiven und mesomeren Nachbargruppeneffekten besser geeignet. Speziell bei solchen Steroid-Olefinen, deren Doppelbindung ausschliesslich von der α-Seite angegriffen wird (wie z.B. Cholesterin), sollte bei Einführung eines Allyl- oder Homoallyl-Substituenten mit ß-Konformation keine zusätzliche sterische Beeinflussung der Terminationsreaktion ·Sens-O_2· + A → Sens + AO_2 zu erwarten sein.

Die Reaktionsgeschwindigkeitskonstanten als Masszahlen für Substitutionseffekte sind über die O_2-Aufnahmegeschwindigkeiten der Akzeptoren zugänglich [9]. Voraussetzung zu ihrer Messung war eine kleine Belichtungsapparatur, die den zur Verfügung stehenden Steroidmengen angepasst sein musste, d.h. die noch mit Einwaagen von ca. 0,1 mMol zuverlässige Werte lieferte.

Zur Strukturaufklärung der Hydroperoxyde, zur Verfolgung präparativer Umwandlungen und zur Kontrolle kinetischer Untersuchungen bot sich die dünnschichtchromatische Analyse [17,34] als wertvolles Hilfsmittel an.

T 0.4 Literaturverzeichnis zu T 0

[1] D.H.R.Barton u. G.F.Laws, Some oxidation products of ergosta-7:14:22-triene-3ß-yl acetate (ergosterol B_3 acetate), J.chem.Soc.[London] 1954,52

[2] D.H.R.Barton u. G.A.Morrison, Conformational analysis of steroids and related natural products, in: L.Zechmeister, Fortschritte der Chemie organischer Naturstoffe Bd.19, Springer-Verlag Wien (1961)

[3] W.Bergmann u. M.J.McLean, Transannular peroxides, Chem. Reviews 28,367 (1941)

[4] P.Bladon, Epidioxides derived from lumisterol and related compounds, J.chem.Soc.[London] 1955,2176

[5] C.Djerassi, O.Mancera, G.Stork u. G.Rosenkranz, Introduction of the 11-keto and 11α-hydroxy groups into ring C unsubstituted steroids, J.Amer.chem.Soc. 73,4496 (1951)

[6] W.Eisfeld, Δ^5-Steroid-7α-hydroperoxyde und -7-ketone durch Allylumlagerung von Δ^6-Steroid-5α-hydroperoxyden, Diplomarbeit Göttingen 1959

[7] L.F.Fieser u. M.Fieser, Steroids, Reinhold Publ.Corp. New York 1959

[8] L.F.Fieser u.W.Y.Huang, Synthesis of $\Delta^{9(11)}$- and $\Delta^{20(22)}$-cholestenol, J.Amer.chem.Soc.75,5356 (1953)

[9] K.Gollnick, Dissertation Göttingen 1962, veröffentlicht unter: G.O.Schenck u. K.Gollnick, Über die schnellen Teilprozesse photosensibilisierter Substrat-Übertragungen - Untersuchungen über Chemismus und Kinetik der durch Xanthenfarbstoffe photosensibilisierten O_2-Übertragungen, Forschungsberichte des Landes Nordrhein-Westfalen Nr.1256, Westdeutscher Verlag Köln 1963

[10] K.Gollnick, Zur photosensibilisierten Reaktion mit O_2, II. Die Photosynthese eines Cholesterinhydroperoxyds, Diplomarbeit Göttingen 1956

[11] G.Helms, Einige Untersuchungen zur photosensibilisierten O_2-Übertragung auf Pinene, Dissertation Göttingen 1961

[12] G.D.Laubach, E.C.Schreiber, E.J.Agnello u. K.J.Brunings, Corticosteroid intermediates - Synthesis of 11-oxygenated steroids from ergosterol, J.Amer.chem.Soc. 78,4746 (1956)

[13] B.Lythgoe u. S.Trippett, Allylic rearrangement of an α,ß-unsaturated hydroperoxide, J.chem.Soc.[London] 1959,471

[13a] O.-A.Neumüller, Zur photosensibilisierten Autoxydation der Steroide, Diplomarbeit Göttingen 1957

[14] A.Nickon u.J.F.Bagli, Photosensitized oxygenation of mono-olefines, J.Amer.chem.Soc.81,6330 (1959)

[15] A.Nickon u.J.F.Bagli, Reactivity and geometry in allylic systems - Stereochemistry of photosensitized oxygenation of mono-olefines, J.Amer.chem.Soc.83,1498 (1961)

[16] A.Nickon u. W.L.Mendelson, Stereospecific preparation of epoxyketones by photochemical oxygenation, J.Amer. chem.Soc.85,1894 (1963)

[17] K.Randerath, Dünnschichtchromatographie, Verlag Chemie Weinheim 1962

[18] G.O.Schenck, Zur Theorie der photosensibilisierten Reaktionen mit molekularem Sauerstoff, Naturwissenschaften 35,28 (1948)

[19] G.O.Schenck, Chemismus und Kinetik der durch fluoreszierende Farbstoffe photosensibilisierten Reaktionen mit O_2 und Primärakt der Photosynthese, Z.Elektrochem. angew.physik.Chem.55,505 (1951)

[20] G.O.Schenck, Über den photochemischen Primärakt und die anschliessende erste Dunkelreaktion der Photosynthese, Naturwissenschaften 40, 205 u. 229 (1953)

[21] G.O.Schenck, Apparate für Lichtreaktionen und ihre Anwendung in der präparativen Photochemie, Dechema-Monographien 24,105 (1955)

[22] G.O.Schenck, Aufgaben und Möglichkeiten der präparativen Strahlenchemie, Angew.Chem.69,579 (1957)

[23] G.O.Schenck, Mehrzentrentermination (Plenary Lecture), Preprint - Fifth International Symposium on Free Radicals (Uppsala, 6.u.7.Juli 1961). Erschienen als Heft 120 der Arbeitsgemeinschaft Forschung, Land Nordrhein-Westfalen, Westdeutscher Verlag Köln (1963)

[24] G.O.Schenck u. K.Gollnick, Cinétique et inhibition de réactions photosensibilisées en présence d'oxygène moléculaire, J.chim.phys.physicochim.biol.55,892 (1958)

[25] G.O.Schenck, K.Gollnick u. O.A.Neumüller, Zur photosensibilisierten Autoxydation der Steroide - Darstellung von Steroidhydroperoxyden mittels phototoxischer Photosensibilisatoren, Liebigs Ann.Chem.603,46 (1957)

[26] G.O.Schenck u. K.G.Kinkel, Zur Kinetik der durch fluoreszierende Farbstoffe photosensibilisierten Reaktionen mit molekularem Sauerstoff, Naturwissenschaften 38,355 (1951)

[27] G.O.Schenck, K.G.Kinkel u. H.J.Mertens, Über die Photosynthese des Askaridols und verwandter Endoperoxyde, Liebigs Ann.Chem.584,125 (1953)

[28] G.O.Schenck, H.J.Mertens, W.Müller, E.Koch u. G.P. Schiemenz, Zur Bestimmung der Teilreaktionen und der Dauer des Sensibilisator-Cyclus photosensibilisierter Reaktionen mit O_2, Angew.Chem.68,303 (1956)

[29] G.O.Schenck u. O.A.Neumüller, Synthese tertiärer Steroidhydroperoxyde, insbesondere des Δ^6-Allopregnen-3β-ol-20-on-5α-hydroperoxyds, Liebigs Ann.Chem.618,194 (1958)

[30] G.O.Schenck, O.A.Neumüller u. W.Eisfeld, Δ^5-Steroid-7α-hydroperoxyde und -7-ketone durch Allylumlagerung von Δ^6-Steroid-5α-hydroperoxyden, Liebigs Ann.Chem. 618,202 (1958)

[31] A.Schönberg, Präparative organische Photochemie, Springer-Verlag Berlin (1958)

[32] S.Schroeter, Zur photosensibilisierten Sauerstoffübertragung auf (+)-Limonen, (+)-Carvomenthen und (+)-Δ^3-Caren, Dissertation Göttingen 1962

[33] K.H.Schulte-Elte, Zum Verlauf der photosensibilisierten O_2-Übertragung auf verschiedene Mono-Olefine, alkylsubstituierte Furane und ein acyclisches 1,3-Dien, Dissertation Göttingen 1961

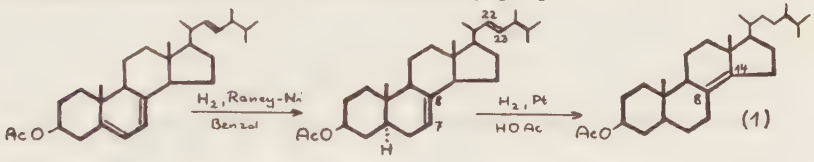
[34] E.Stahl, Dünnschicht-Chromatographie, Springer-Verlag Berlin (1962)

[35] A.Windaus u. J.Brunken, Über die photochemische Oxydation des Ergosterins, Liebigs Ann.Chem.460,225 (1928)

T 1 VERLAUF DER PHOTOSENSIBILISIERTEN O_2-ÜBERTRAGUNG AUF 3ß-ACETOXY- UND 3ß-HYDROXY-$\Delta^{8(14)}$-ERGOSTEN

T 1.1 3ß-Acetoxy-$\Delta^{8(14)}$-ergosten (1)

3ß-Acetoxy-$\Delta^{8(14)}$-ergosten (1) als Ausgangssubstanz der folgenden Untersuchungen liess sich aus Ergosterin-acetat durch zweistufige Hydrierung darstellen [1,24]. Dabei bewirkt der Platinkontakt in der zweiten Stufe nicht nur die Hydrierung der 22-Doppelbindung, sondern auch die Verschiebung der 7-Doppelbindung in die 8(14)-Stellung [24].



Die von WIELAND u. BENEND [24] beschriebene Einstufensynthese von (1) durch katalytische Hydrierung von Ergosterinacetat mit Platin in Eisessig führte in der Nacharbeitung zu unbefriedigenden Ergebnissen: Neben dem gewünschten Produkt entstand u.a. 3ß-Acetoxy-ergostan, das sich selbst chromatographisch nicht quantitativ abtrennen liess.

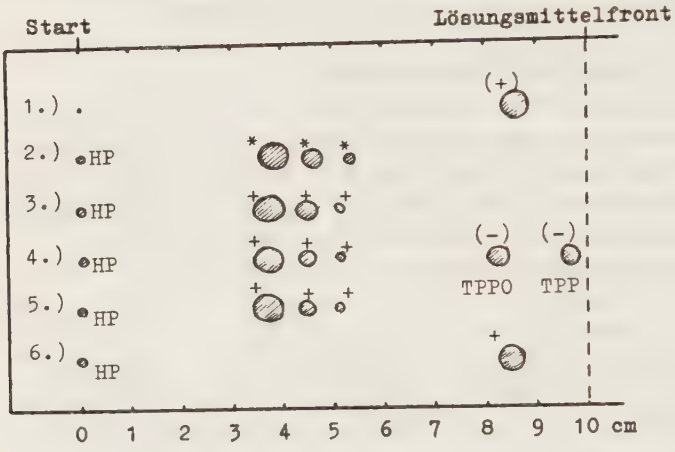
Die Daten des verwendeten (1) entsprachen den "besten" Literaturwerten (Fp 109-111°, $[\alpha]_D$+1,6°; [3]: Fp 109°, $[\alpha]_D$+1°).

T 1.2 Untersuchung des Hydroperoxydgemischs aus (1)

3ß-Acetoxy-$\Delta^{8(14)}$-ergosten (1) nimmt in Pyridinlösung unter Zusatz von Hämatoporphyrin als Sensibilisator bei Belichtung 1,0 Mol O_2 auf mit einer Quantenausbeute, die nahe bei 1 liegt (vgl.T 4).

Die frische Oxydationslösung zeigt im Dünnschicht-Chromatogramm (DSC) drei Substanzflecke (siehe Abb.1.1). Ausgangsmaterial ist nicht mehr nachweisbar. Die drei Substanzen sind Hydroperoxyde, da sie beim Besprühen des Chromatogramms mit essigsaurer KJ-Lösung unter Braunfärbung (Jodausscheidung) reagieren bzw. mit essigsaurer p-Dimethylamino-anilin-Lösung (Reagens auf Hydroperoxyde und Peroxyde [20]) augenblicklich intensiv rote Farbflecke ergeben.

Abbildung 1.1: Dünnschichtchromatographische Analyse



1.) 3ß-Acetoxy-$\Delta^{8(14)}$-ergosten (1)
2.) Rohe Photooxydationslösung aus (1) nach Aufnahme von 1,0 Mol O_2
3.) Rohe Photooxydationslösung, kat. mit Raney-Ni hydriert (nach Aufnahme von 1,0 Mol H_2)
4.) Rohe Photooxydationslösung, mit Triphenylphosphin reduziert
5.) Rohe Hydrierlösung + Acetanhydrid (nach 48 Stunden)
6.) Rohes Hydriergemisch mit HCl in Eisessiglösung 15 Minuten behandelt

Laufmittelsystem: Cyclohexan-Essigester (85:15)

Abkürzungen: HP = Hämatoporphyrin
TPP = Triphenylphosphin
TPPO = Triphenylphosphinoxyd

Farbreaktionen: (-): nur unter der UV-Analysenlampe sichtbar
(+): schwache Blaufärbung mit $SbCl_3$
\+ : intensive Blaufärbung mit $SbCl_3$
* : intensive Blaufärbung mit $SbCl_3$, Braun-Färbung mit KJ in Eisessig, Rotfärbung mit p-Dimethylamino-anilin in schwach essigsaurer Lösung

Die Hydroperoxydlösung lässt sich sowohl mit Triphenylphosphin als auch durch katalytische Hydrierung mit Raney-Ni (Aufnahme von 1,0 Mol H_2) glatt zu den entsprechenden Alkoholen reduzieren: Das DSC zeigt drei Substanzflecke, die nicht mehr peroxydisch reagieren und gegenüber den Hydroperoxyden nur wenig veränderte R_f-Werte besitzen (siehe Abb.1.1).

Das Alkoholgemisch bleibt bei Einwirkung von Acetanhydrid auf die Pyridinlösung unverändert (Abb.1.1). Es spaltet säurekatalysiert, z.B. mit einer Spur HCl in essigsaurer Lösung, leicht und quantitativ Wasser ab: Im DSC der Lösung (Abb.1.1) tritt nur ein unpolarer Fleck auf. Das UV-Spektrum des Reaktionsprodukts entspricht dem eines konjugierten $\Delta^{8.14}$-Diens (Maximum bei 40100 K, ε=18200 [10]), wenn man die Reaktion bei 100° (Dampfbad, 15 Min.) durchführt. Bei Raumtemperatur entsteht dagegen nach UV-Spektrum ein Gemisch von $\Delta^{7.14}$-Dien (Max. bei 41300 K, ε=9900 [10]) und $\Delta^{8.14}$-Dien, wobei ersteres das Hauptprodukt darstellt.

Diese Befunde deuten darauf hin, dass die Alkohole tertiäre OH-Gruppen in Allylstellung zu einer Doppelbindung besitzen. Dementsprechend sollten die Peroxyde, aus denen sie entstehen, tertiäre Allylhydroperoxyde sein.

Da sich weder das Hydroperoxyd- noch das davon abgeleitete Alkoholgemisch präparativ in die drei Komponenten auftrennen liess, bestimmte ich das Ausbeutenverhältnis der Hydroperoxyde dünnschichtchromatographisch (dsc) mittels einer Verdünnungsreihe. Dazu waren folgende Voraussetzungen notwendig:

1. Die Hydroperoxyde müssen hinreichend stabil sein, um während der Chromatographie keine Zersetzung zu erleiden. Tatsächlich treten während der kurzen Laufzeiten (ca.30 Min.) keine erkennbaren Mengen an Zersetzungsprodukten auf.
2. Es muss ein Sprühreagens benutzt werden, das alle drei Komponenten möglichst gleichfarbig und mit einer der Substanzmenge proportionalen Intensität anfärbt. p-Dimethylaminoanilin, das mit Peroxy-Gruppen innerhalb weniger Sekunden unter Rotfärbung reagiert [20], schien hierzu geeignet.
3. Zwischen der Fleckengrösse F und der Substanzmenge M besteht nach PURDY u. TRUTER [18] über einen grossen Konzentrationsbereich die Beziehung: $\sqrt{F} = a.\log M + b$. Dabei sind a und

b individuelle Konstanten. Da die drei Hydroperoxyde Isomere mit gleichem Kohlenwasserstoffgerüst sind und gleiche funktionelle Gruppen haben, sollten ihre a- und b-Werte in erster Näherung untereinander gleichgross sein.

4. Die Fleckengrösse nimmt bei gegebener Substanzmenge unter Verwendung desselben Lösungsmittels mit zunehmender Laufstrecke zu. Quantitative Untersuchungen hierüber sind meines Wissens noch nicht gemacht worden. Da die R_f-Wertunterschiede der untersuchten Substanzen klein sind, habe ich diesen Effekt vernachlässigt.

Bei Erfüllung dieser Voraussetzungen sollten demnach gleiche Mengen der verschiedenen Peroxyde gleichgrosse und mit gleicher Intensität gefärbte Flecken ergeben.

Auf einer Dünnschichtplatte wurden absteigende Mengen an Peroxydgemisch (100, 90, 80,.... 10µg) nebeneinander aufgetragen, entwickelt und besprüht. Gleiche Fleckengrösse und Farbintensität bestand zwischen dem 100µg- bzw. 90µg-Nebenperoxydfleck (N) und dem 20µg-Hauptperoxydfleck (H) sowie zwischen dem 100µg-Spurenperoxydfleck (S) und dem 20µg- bzw. 10µg-Nebenperoxydfleck (N).

Unter der Berücksichtigung der quantitativen Umsetzung des Ausgangsproduktes (1) zu den drei Hydroperoxyden H, N und S lassen sich damit drei Bestimmungsgleichungen für die Einzelausbeuten aufstellen:

$H + N + S = 100$; $20\ H = (95 \pm 5)\ N$; $100\ S = (15 \pm 5)\ N$

Daraus ergibt sich, dass das Hauptprodukt zu 76 - 81 %, das Nebenperoxyd zu 17 - 20 % und die Spurenkomponente zu 1,7 - 4 % im Gemisch vorliegt.

Dieses hier angewendete Verfahren zur Ausbeutebestimmung stellt einen Sonderfall der "Vergleichsmethode" [19] dar.

T 1.3 Konstitutionsaufklärung der Hydroperoxyde

T 1.3.1 3ß-Acetoxy-14α-hydroperoxy-Δ^7-ergosten (2)

Alle Versuche, das bei der photosensibilisierten O_2-Übertragung auf 3ß-Acetoxy-$\Delta^{8(14)}$-ergosten (1) entstandene Hauptprodukt (2) aus dem Gemisch zu isolieren, blieben erfolglos. Kristallisationsversuche auch bei -30°C ergaben nur Öle oder Schmieren, und säulenchromatographische Versuche führten zu einer Vielzahl von Zersetzungsprodukten, die nicht näher untersucht wurden.

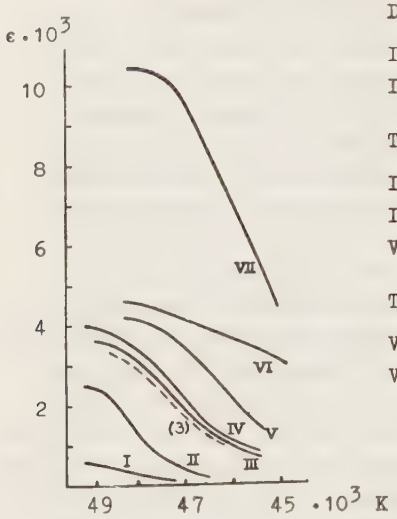
Aus dem Allylalkoholgemisch, das durch katalytische Hydrierung des Peroxydgemisches mit Raney-Ni unter Aufnahme von 1,0 Mol H_2 entsteht, liess sich dagegen das Hauptprodukt (3) durch Kristallisation aus Äther-Äthanol als dsc einheitliche Substanz in einer Ausbeute von 54 % (bezogen auf (1)) gewinnen.

Dieser bisher unbekannte Alkohol (3) (Fp 151-156°, $[\alpha]_D$+24°) besitzt die erwartete Zusammensetzung $C_{30}H_{50}O_3$. Sein IR-Spektrum (in KBr) zeigt charakteristische Banden bei 3580 K (OH), 1732 K (C=O der 3ß-Acetoxygruppe) und 1660 K (schwache C=C-Bande). Lage und Intensität der C=C-Bande sprechen für das Vorliegen einer 7-Doppelbindung (Δ^7: 1664-1672 K, Δ^{14}: 1646-1648 K [16]).

Das UV-Spektrum von (3) weist neben der schwachen C=O-Vorbande der 3ß-Acetoxygruppe nur Endabsorption auf. Die Maxima isolierter Steroiddoppelbindungen liegen im Bereich von 48500-52800 K [23]. Ihre Lage und Extinktionswerte ($\varepsilon \approx 10000$) werden durch benachbarte Hydroxy- oder Acetoxygruppen kaum beeinflusst [23]. Der Absorptionsanstieg zwiscnen 45000 und 48000 K gestattet bereits eine Unterscheidung zwischen tetra-, tri- und di-substituierter Doppelbindung [6,7]. Der Alkohol (3) zeigt nun einen Absorptionsanstieg, wie er für eine trisubstituierte Doppelbindung zu erwarten ist (siehe Abb.1.2).

Die OH-Gruppe des (3) lässt sich nicht mit Acetanhydrid in Pyridin acetylieren, was für ihren tertiären Charakter spricht: Bei schonender Aufarbeitung wird (3) unverändert zurückerhalten.

Abbildung 1.2: UV-Absorption von Steroidolefinen [6]



Disubstituierte Olefine:

I: Δ^{2}-Cholesten
II: 3α.24-Dihydroxy-Δ^{11}-cholesten

Trisubstituierte Olefine:

III: Δ^{4}-Cholesten
IV: Δ^{5}-Cholesten
V: Δ^{7}-Cholesten

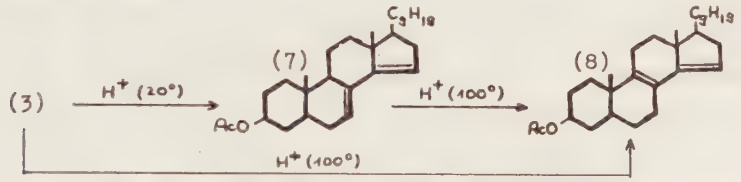
Tetrasubstituierte Olefine:

VI: $\Delta^{8(9)}$-Cholesten
VII: $\Delta^{8(14)}$-Ergosten

(3) spaltet säurekatalysiert leicht Wasser ab. Durch kurzes Erhitzen in Eisessig unter Zusatz einer Spur HCl lässt sich das bekannte [3] 3ß-Acetoxy-$\Delta^{8.14}$-ergostadien (8) in guter Ausbeute (72 % der Theorie) gewinnen. (8) ist jedoch nicht das primär aus (3) entstehende Produkt. Führt man nämlich die Wasserabspaltung bei Raumtemperatur durch und löst (3) in der gerade notwendigen Menge an Eisessig, so erstarrt die Lösung nach Zugabe eines Tropfens HCl innerhalb weniger Minuten zu einem Kristallbrei, aus dem durch Entfernen des Lösungsmittels bei Raumtemperatur (Vakuum) in quantitativer Ausbeute das in der Literatur noch nicht beschriebene 3ß-Acetoxy-$\Delta^{7.14}$-ergostadien (7) erhalten wird.

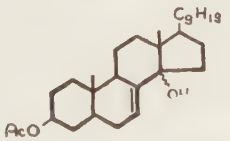
Das Dienolacetat (7) (Fp 120-124°, $[\alpha]_D$-181°, nach Analyse $C_{30}H_{48}O_2$) zeigt ein UV-Maximum bei 41400 K (ε=10000), das dem des Ergosterin-B_3 (3ß-Hydroxy-$\Delta^{7.14.22}$-ergostatrien, Maximum: 41300 K, ε=9900 [10]) entspricht. Wie Ergosterin-B_3 [2,8] reagiert (7) als s-cis-Dien ohne endständige cis-Substituenten

leicht mit Maleinsäureanhydrid in siedendem Benzol unter Bildung eines 1:1-Adduktes ($C_{34}H_{50}O_5$, Fp 219°, $[\alpha]_D$-36°, im IR-Spektrum Anhydridbanden bei 1781 und 1846 K) und ist der photosensibilisierten O_2-Übertragung leicht zugänglich (siehe T 3, vgl. auch [5]).



(7) isomerisiert sich durch kurzes Erhitzen in HCl-haltigem Eisessig fast quantitativ zum 3ß-Acetoxy-$\Delta^{8.14}$-ergostadien (8). FIESER [10] gibt für die Entstehung der drei Ergosterin-B-Isomeren aus Ergosterin durch Säurekatalyse folgenden Reaktionsweg an: Ergosterin ($\Delta^{5.7.22}$) -> Ergosterin-B_2 ($\Delta^{6.8.22}$) -> Ergosterin-B_3 ($\Delta^{7.14.22}$) -> Ergosterin-B_1 ($\Delta^{8.14.22}$). SHOPPEE [21] dagegen hält Ergosterin-B_3 für das Folgeprodukt von Ergosterin-B_1. Meine Befunde an den Dienen (7) und (8), die sich von Ergosterin-B_3- und -B_1-acetat nur durch das Fehlen der 22-Doppelbindung unterscheiden, stützen die FIESERsche Anschauung.

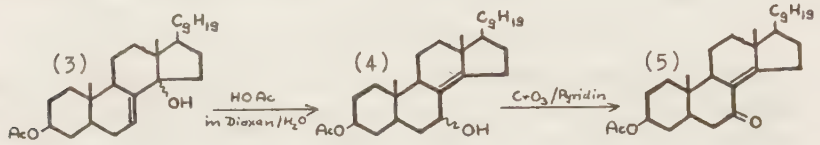
Mit den bisher aufgeführten Beobachtungen lässt sich (3) formulieren als 3ß-Acetoxy-14-hydroxy-Δ^7-ergosten:



Der Strukturbeweis für (3) gelang auf dem Wege der Allylumlagerung. Beim Erhitzen in wässriger essigsaurer Dioxanlösung ging (3) fast quantitativ (nach DSC) in eine polare Verbindung (4) über. Das aus Aceton-Wasser kristallisierbare (4) (Fp 50-55°, $[\alpha]_D$-36°) ist nach Analyse ($C_{30}H_{50}O_3 \cdot CH_3COCH_3$) ein acetonhaltiges Isomeres von (3). Durch Hochvakuumtrocknung bei 80° konnte ich (4) in lösungsmittelfreier Form

(Fp 93-96°, nach Analyse $C_{30}H_{50}O_3$) erhalten. Nach UV-Spektrum und DSC war (4) mit ca. 2 % Dienolacetat (8) verunreinigt, das sich durch Umkristallisation nicht entfernen liess. Das acetonhaltige (4) zeigt charakteristische IR-Banden bei 3420 K (OH), 1730 K (C=O der 3ß-Acetoxygruppe), 1738 K (C=O des Acetons).

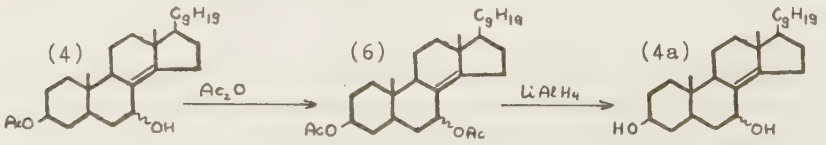
Aufgrund seiner Entstehung aus (3) sollte (4) ein 3ß-Acetoxy-7-hydroxy-$\Delta^{8(14)}$-ergosten sein. Durch schonende Oxydation von (4) mit CrO_3-Pyridin nach SARETT [17] zum bekannten [22] 3ß-Acetoxy-7-oxo-$\Delta^{8(14)}$-ergosten (5) fand diese Annahme ihre Bestätigung.



Für präparative Zwecke ist (5) allerdings einfacher durch CrO_3-Pyridin-Oxydation von (3) herzustellen. Dabei findet die der Oxydation vorgelagerte Allylumlagerung unter den Reaktionsbedingungen statt.

Als 7-Hydroxy-Verbindung ist (4) acetylierbar. Das Diacetat (6) ($C_{32}H_{52}O_4$, Fp 120-123°, $[\alpha]_D$-6°) zeigt im IR die C=O-Banden der Acetoxygruppen und im UV den für die $\Delta^{8(14)}$-Doppelbindung charakteristischen Endabsorptionsanstieg (vgl. Abb. 1.2).

Durch Deacetylierung von (6) mit $LiAlH_4$ erhielt ich das entsprechende Diol (4a) vom unscharfen Fp 144-154°, $[\alpha]_D$-38°, das nach DSC einheitlich war (Analyse: $C_{28}H_{48}O_2 \cdot 0{,}5\ H_2O$). Im IR-Spektrum fällt die breite OH-Bande bei 3350 K und im UV-Spektrum die starke Endabsorption auf.



Die Verbindungen (4), (4a) und (6) sind in der Literatur nicht beschrieben. Die Konfiguration des Substituenten am C-7 liess sich mit Hilfe der von BARTON [4] entwickelten

"Methode der Molrotationsdifferenzen" (vergleichende Betrachtung der molaren Drehung) zuordnen.

Die molare Drehung einer optisch aktiven Substanz bei der Wellenlänge des Natriumlichtes (D-Linie) ist definiert als

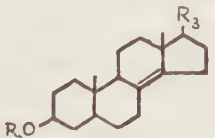
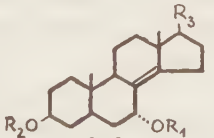
$$[M]_D = [\alpha]_D \cdot \text{Molgewicht} \cdot 10^{-2}$$

Das molare Drehungsinkrement $\Delta[M]_D$ eines Substituenten ergibt sich zu $\Delta[M]_D = [M]_{D(\text{substit.Verbindung})} - [M]_{D(\text{unsubst.Verb.})}$

Nach FIESER [10] besitzt in 5α-Steroiden eine Hydroxy- bzw. Acetoxygruppe in 7α-Position einen $\Delta[M]_D$-Wert mit negativem, in 7β-Position einen Wert mit positivem Vorzeichen.

Tabelle 1.1 zeigt nun, dass die gefundenen Drehungsinkremente für die 7-OH-Gruppe im (4) und im (4a) sowie für die 7-Acetoxygruppe im (6) in Vorzeichen und Grösse mit den Werten für bekannte 7α-substituierte $\Delta^{8(14)}$-Steroide übereinstimmen. (Nach BARTON [3] liegen Abweichungen von ±20° im $\Delta[M]_D$-Wert noch innerhalb der Fehlergrenzen.)

Tabelle 1.1: Drehungsinkremente $\Delta[M]_D$ der 7α-Hydroxy- und der 7α-Acetoxygruppe in $\Delta^{8(14)}$-Steroiden

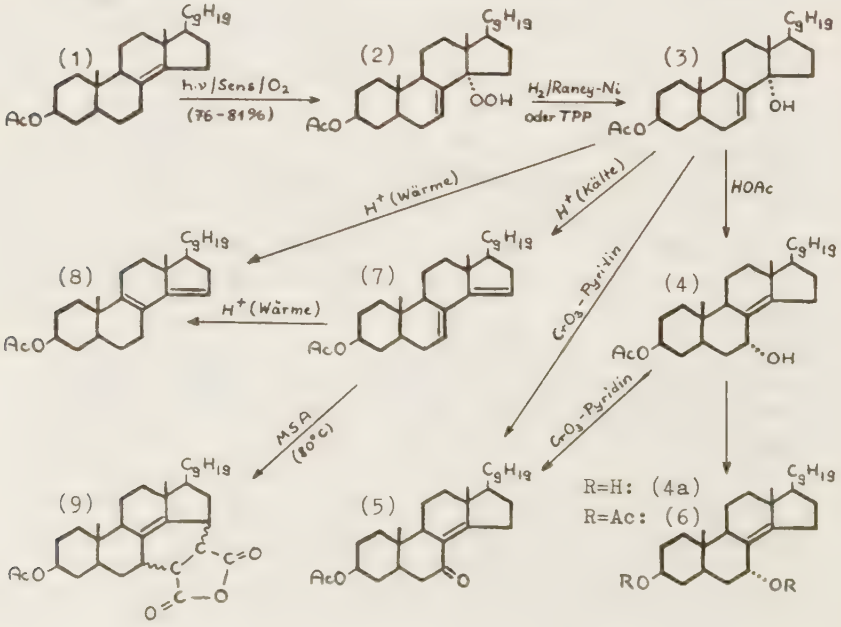
Substituenten	 $[M]_D$	 $[M]_D$	$\Delta[M]_{D(7\alpha\text{-}OR_1)}$
$\underline{R_1{=}H}$			
$R_2{=}H,\ R_3{=}C_8H_{17}$	+81° *	-85° *	-166°
$R_2{=}H,\ R_3{=}C_9H_{19}$	+42° (1a)	-163° (4a)	-205°
$R_2{=}Ac, R_3{=}C_9H_{19}$	+7° (1)	-187° (4)	-194°
$\underline{R_1{=}Ac}$			
$R_2{=}Ac, R_3{=}C_8H_{17}$	+43° *	-17° *	-60°
$R_2{=}Ac, R_3{=}C_9H_{17}$	-117° *	-196° *	-79°
$R_2{=}Ac, R_3{=}C_9H_{19}$	+7° (1)	-32° (6)	-39°

* Diese Werte sind dem Tabellenwerk "Pouvoir Rotatoire Naturel, I. Stéroides" (Masson et Cie, Paris 1956) entnommen.

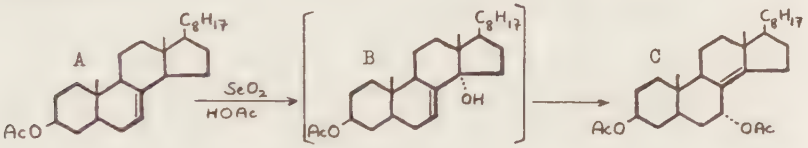
In Analogie zum 3ß-Acetoxy-7α-hydroxy-Δ^5-cholesten [15] und zum 3ß-Acetoxy-7α-hydroxy-$\Delta^{8(14).22}$-ergostadien [14] lässt sich (4) leicht am 7α-OH veräthern. In alkoholischer Lösung genügt bereits Essigsäure als Katalysator (dsc nachgewiesen, vgl.[14,15]). Aus diesem Grunde war Alkohol als Lösungsmittel zur Allylumlagerung (3) -> (4) nicht geeignet.

Mit der Charakterisierung von (4) als 3ß-Acetoxy-7α-hydroxy-$\Delta^{8(14)}$-ergosten ist zugleich die Konstitution des Allylisomeren (3) als 3ß-Acetoxy-14α-hydroxy-Δ^7-ergosten und die des Hauptperoxyds (2) als 3ß-Acetoxy-14α-hydroperoxy-Δ^7-ergosten festgelegt.

Die in diesem Abschnitt durchgeführten Umwandlungen zur Strukturaufklärung von (2) sind im Schema zusammengestellt:



Übrigens wurde das dem (3) entsprechende 3ß-Acetoxy-14α-hydroxy-Δ^7-cholesten (B) bereits von FIESER u. OURISSON [14] als Zwischenprodukt der SeO_2-Oxydation von 3ß-Acetoxy-Δ^7-cholesten (A) postuliert. Es konnte jedoch nicht isoliert werden, da unter den Reaktionsbedingungen Allylumlagerung und Acetylierung zum 3ß.7α-Diacetoxy-$\Delta^{8(14)}$-cholesten (C) stattfand.



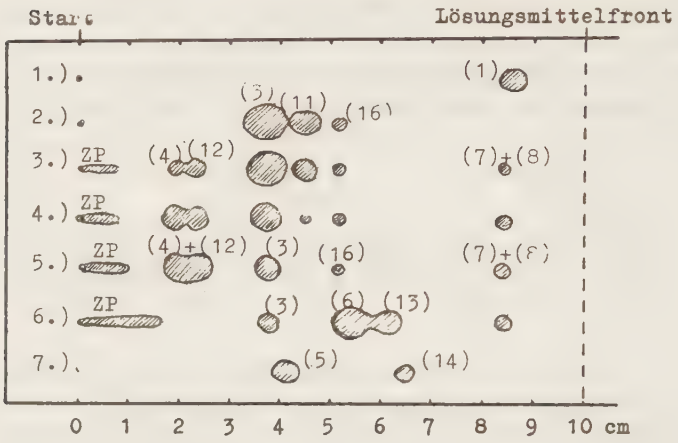
T 1.3.2 3ß-Acetoxy-8α-hydroperoxy-Δ^{14}-ergosten (10)

Das bei der photosensibilisierten Hydroperoxydierung neben (2) in einer Ausbeute von 17 - 20 % entstehende tertiäre Allylhydroperoxyd (10) liess sich nicht präparativ isolieren (vgl.T 1.1). Es gelang auch nicht, den von (10) abgeleiteten Allylalkohol (11) aus der hydrierten Photooxydationslösung abzutrennen, da er sich leicht zersetzte.

Zur Konstitutionsaufklärung von (10) bzw. (11) dienten mir Umsetzungen mit dem rohen Allylalkoholgemisch, das aus dem Hauptprodukt 3ß-Acetoxy-14α-hydroxy-Δ^7-ergosten (3) (siehe T 1.3.1), der Nebenkomponente (11) und der Spurenkomponente (16) besteht (siehe Abb.1.3, vgl. auch T 1.1).

Unterwirft man das Allylalkoholgemisch den unter T 1.3.1 beschriebenen Bedingungen der Allylumlagerung, so entsteht aus (3) das polare 3ß-Acetoxy-7α-hydroxy-$\Delta^{8(14)}$-ergosten (4) (siehe T 1.3.1) und aus (11) die im R_f-Wert von (4) kaum unterscheidbare Komponente (12), während (16) unverändert bleibt (siehe Abb.1.3). Dabei wird (12) aus (11) rascher gebildet als (4) aus (3). In Nebenreaktionen findet Wasserabspaltung zu 3ß-Acetoxy-$\Delta^{7.14}$-ergostadien (7) und 3ß-Acetoxy-$\Delta^{8.14}$-ergostadien (8) (vgl.T 1.3.1) sowie Bildung polarer Zersetzungsprodukte statt.

Abbildung 1.3: Dünnschichtchromatographische Analyse



1.) 3ß-Acetoxy-$\Delta^{8(14)}$-ergosten (1)
2.) Hydrierte Photooxydationslösung (Allylalkoholgemisch)
3.) Allylalkoholgemisch nach Entfernen des Lösungsmittels
4.) Allylalkoholgemisch in Dioxan-H_2O-Eisessig nach 30-minutigem Erhitzen auf 100° (Allylumlagerung)
5.) Allylalkoholgemisch in Dioxan-H_2O-Eisessig nach 120-minutigem Erhitzen auf 100° (Allylumlagerung)
6.) Allylumlagerungsgemisch von 5.) nach Acetylierung mit Acetanhydrid in Pyridin
7.) Gemisch von (4) + (12) nach Oxydation mit CrO_3 in Pyridin

Laufmittelsystem: Cyclohexan-Essigester (85:15)

Abkürzung: ZP = Zersetzungsprodukte

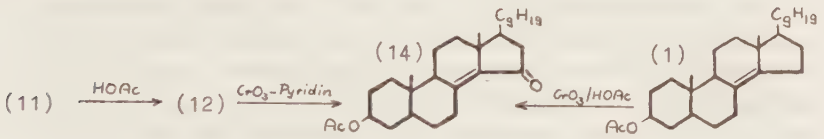
Farbreaktionen: Sämtliche Komponenten ergaben intensive Blaufärbung mit $SbCl_3$ mit folgenden Ausnahmen:
(1) schwache Blaufärbung mit $SbCl_3$
(5) und (14) keine Farbreaktion mit $SbCl_3$, aber intensive Gelbfärbung mit Dinitro-phenylhydrazin

Behandeln des Allylumlagerungsgemisches mit Acetanhydrid in Pyridin lässt nach DSC (Abb.1.3) aus (4) 3ß.7α-Diacetoxy-$\Delta^{8(14)}$-ergosten (6) (siehe T 1.3.1) und aus (12) eine gegenüber (6) nur wenig unpolarere Substanz (13) entstehen.

Die Ähnlichkeit der R_f-Werte von (3) und (11), von (4) und (12) sowie von (6) und (13) lassen vermuten, dass (11) analog zum (3) durch Allylumlagerung in einen sekundären Alkohol (12) übergeht, der acetylierbar ist zu (13).

Als sekundärer Alkohol sollte (12) zu einem Keton oxydierbar sein. Tatsächlich wird durch CrO_3-Pyridin-Oxydation [17] der von einem DSC isolierten (4)+(12)-Zone (zur Technik siehe E 0.3) nach DSC (Abb.1.3) ausser 3ß-Acetoxy-7-oxo-$\Delta^{8(14)}$-ergosten (5), das aus (4) stammt (siehe T 1.3.1), ein weiteres Keton (14) gebildet, das sich wie (5) durch Gelbfärbung mit Dinitrophenylhydrazin zu erkennen gibt.

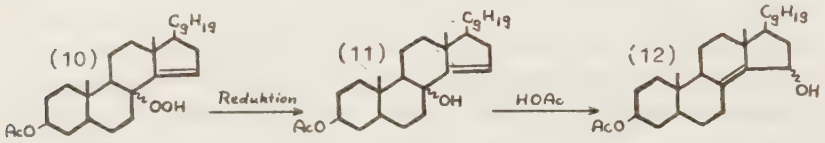
Während ich präparativ weder (12) von (4) noch (13) von (6) abtrennen konnte (Zersetzung auf der Säule), liess sich (14) durch CrO_3-Oxydation des Allylumlagerungsgemisches in Pyridin und anschliessende Säulenchromatographie in einer Überalles-ausbeute von 5 % (bezogen auf zur Photooxydation eingesetztes (1)) isolieren und als 3ß-Acetoxy-15-oxo-$\Delta^{8(14)}$-ergosten [22] identifizieren.



STAVELY u. BOLLENBACK [22] erhielten das 15-Keton (14) neben anderen Produkten bei der Oxydation von 3ß-Acetoxy-$\Delta^{8(14)}$-ergosten (1) mit CrO_3 in Eisessig. Da sich im Allylalkoholgemisch keine nachweisbaren Mengen an (1) befanden (vgl.T 1.1) und überdies (1) durch CrO_3 in Pyridin nicht oxydiert wird (dsc nachgewiesen), sollte das von mir gefundene (14) auf dem Reaktionsweg (1) -> (10) -> (11) -> (12) -> (14) entstanden sein.

Diese Vermutung liess sich bestätigen: Aus einem DSC des Hydroperoxydgemischs wurde selektiv die das Nebenperoxyd (10) enthaltende Zone gesammelt (vgl.E.0.3), mit Pyridin und Triphenylphosphin versetzt (Reduktion (10) -> (11)) und anschliessend CrO_3 zugegeben (Allylumlagerung (11) -> (12) und Oxydation (12) -> (14)). Nach Stehenbleiben über Nacht zeigte die Reaktionslösung im DSC eine Substanz, die nach R_f-Wert und Farbreaktion identisch war mit authentischem Keton (14).

Die bisherigen Befunde ergeben, dass (11) ein tertiärer (vgl.T 1.1) Allylalkohol ist, der durch Allylumlagerung in einen acetylierbaren Alkohol (12) übergeht, welcher durch CrO_3-Oxydation in Pyridin 3ß-Acetoxy-15-oxo-$\Delta^{8(14)}$-ergosten (14) liefert. Demnach ist (12) eines der 15-epimeren 3ß-Acetoxy-15-hydroxy-$\Delta^{8(14)}$-ergostene, (11) das entsprechende 3ß-Acetoxy-8-hydroxy-Δ^{14}-ergosten und (10) das entsprechende 8-Hydroperoxyd.

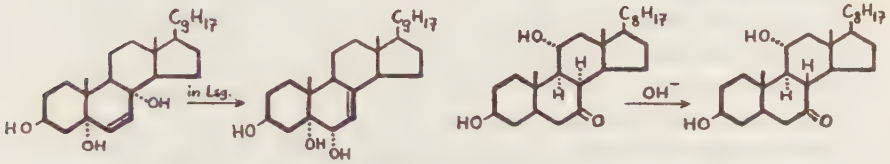


Die Formulierung von (10) als 8α-Hydroperoxyd wird nahegelegt durch folgende Überlegungen und Beobachtungen.

Alle bekannten Oxydationsreaktionen an C-8 und C-14 des Steroidgerüstes mit Ausnahme mikrobiologischer Hydroxylierungen finden unter rückwärtigem (α-seitigem) Angriff statt [10] infolge Abschirmung der Molekülobersäite durch die ß-ständigen Methylgruppen an C-10 und C-13. Ein α-seitiger Angriff des Sens-O_2-Komplexes am 3ß-Acetoxy-$\Delta^{8(14)}$-ergosten (1) unter Bildung eines α-Hydroperoxyds ist deshalb wahrscheinlicher als ein ß-seitiger, der zu einem 8ß-Hydroperoxyd führt.

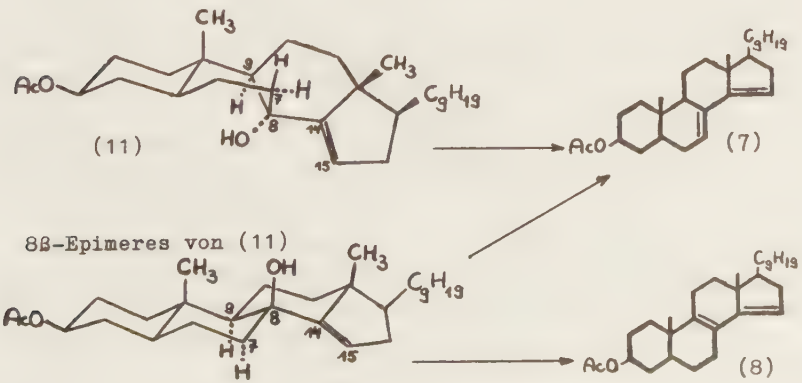
Als 8α-Hydroperoxyd besitzt (10) nun aber "unnatürliche" Konfiguration mit cis-Verknüpfung der Ringe B und C. Solche 8α-Steroide sind im allgemeinen thermodynamisch wenig stabil und lagern deshalb leicht um [10]. Beispiele sind 3ß.5α.8α-

Trihydroxy-$\Delta^{6.22}$-ergostadien [12] und 3ß.11α-Dihydroxy-7-oxo-8α-cholestan [13].



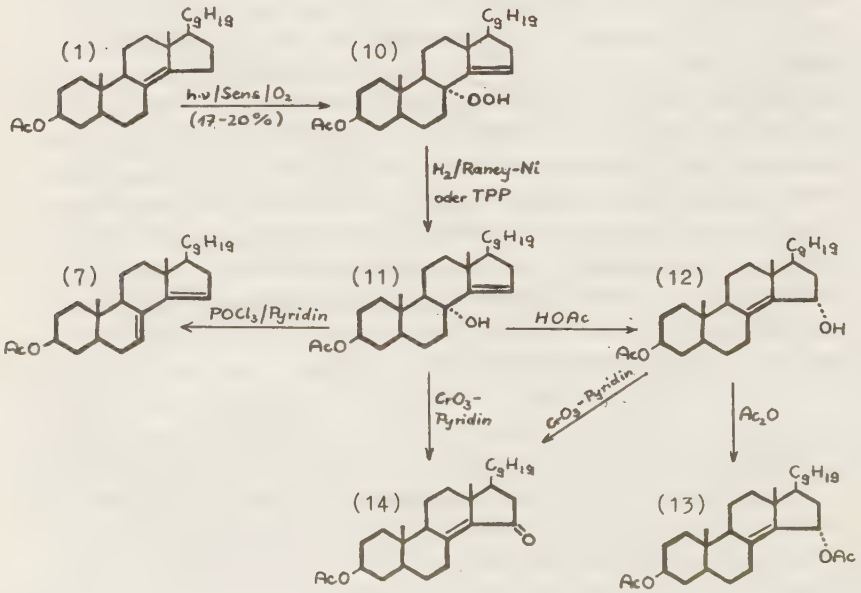
Die oben beschriebene Beobachtung, dass (11) rascher allylumlagert als das isomere 3ß-Acetoxy-14α-hydroxy-Δ^{7}-ergosten (3), kann als Stütze für die Zuordnung der 8α-Konfiguration im (10) und (11) angesehen werden.

Einen weiteren Hinweis auf die 8α-Struktur bietet das Ergebnis der Wasserabspaltung aus (11) mit $POCl_3$, die mit dsc isoliertem (11) bei Raumtemperatur durchgeführt wurde (Reaktionszeit 30 Minuten). Nach Aufarbeitung zeigte die Reaktionslösung im UV das für das 7.14-Diensystem charakteristische Maximum bei 41400 K [10]; dsc war 3ß-Acetoxy-$\Delta^{7.14}$-ergostadien (7) (vgl.T1.3.1) nachweisbar. Da nach FIESER [11] die Dehydratisierung von Alkoholen mit $POCl_3$ in Pyridin stereospezifisch unter trans-Eliminierung verläuft, sollte aus (11) mit 8α-OH-Gruppe ausschliesslich 7.14-Dien (7) entstehen können, aus dem 8ß-Epimeren von (11) dagegen sowohl 7.14- als auch 8.14-Dien (8), wobei jedoch wegen der leichteren Ablösbarkeit des tertiären 9α-H gegenüber dem sekundären 7α-H [11] die Bildung von 8.14-Dien (8) begünstigt sein sollte.



Der experimentelle Befund, dass aus (11) durch H_2O-Eliminierung mit $POCl_3$ nur 7.14-Dien (7) entsteht, spricht zwar sehr zugunsten der 8α-Struktur, stellt aber noch keinen eindeutigen Beweis dar. Dieser liesse sich am einfachsten führen durch Untersuchung der Rotationsdispersion [9] von Derivaten von (10), (11) oder (12), wenn ein Spektralpolarimeter zur Verfügung stände. Die zu den Messungen benötigten kleinsten Substanzmengen könnten durch präparative DSC [19] gewonnen werden.

Die in diesem Abschnitt durchgeführten Reaktionen, die zur Formulierung des Nebenperoxyds (10) als 3ß-Acetoxy-8α-hydroperoxy-Δ^{14}-ergosten führten, sind im Schema zusammengestellt.



T 1.3.3 3β-Acetoxy-14α-hydroperoxy-Δ^8-ergosten (15)

Das im DSC der Photooxydationslösung von (1) als Spurenkomponente sichtbare Hydroperoxyd (15), das nach T 1.1 in einer Ausbeute von 1,7 - 4 % neben (2) und (10) vorliegt, wurde anhand seines Reduktionsproduktes (16) untersucht.

Um sicherzustellen, dass die im DSC der hydrierten oder mit Triphenylphosphin reduzierten Photooxydationslösung sichtbare Komponente (16) tatsächlich aus (15) stammt, löste ich die von einem DSC isolierte (15)-Zone (vgl.E 0.3) in Pyridin und gab Triphenylphosphin hinzu: Der dsc sichtbare Fleck war nach R_f-Wert und Farbreaktion ($SbCl_3$) identisch mit dem der Spurenkomponente im hydrierten Photooxydationsgemisch.

(16) blieb nach DSC unter acetylierenden Bedingungen (Acetanhydrid in Pyridin) unverändert. Durch H_2O-Abspaltung, die ich mit der dsc isolierten (16)-Zone durch Zugabe von HCl-haltigem Eisessig bei Raumtemperatur durchführte, erhielt ich das für das 8.14-Diensystem charakteristische UV-Maximum bei 40150 K [10]; nach DSC der Lösung war 3β-Acetoxy-$\Delta^{8.14}$-ergostadien (8) (vgl.T 1.3.1) entstanden.

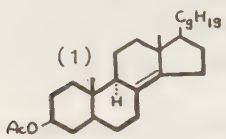
Diese Beobachtungen weisen (16) die Struktur eines tertiären Allylalkohols mit einer Doppelbindung in 8- oder 14-Stellung zu.

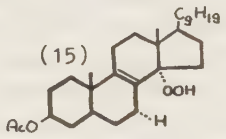
Unter Allylumlagerungsbedingungen (Erhitzen in Dioxan-H_2O unter Eisessigzusatz) veränderte (16) im Gegensatz zu (3) (siehe T 1.3.1) und (11) (siehe T 1.3.2) seinen R_f-Wert nicht (vgl.Abb.1.3). Beim Versuch, (16) mit CrO_3 in Pyridin zu oxydieren, blieb es ebenfalls dsc unverändert. Da diese Oxydation in den vorher beobachteten Fällen ((3) ->(5) siehe T 1.3.1, (11) -> (14) siehe T 1.3.2) unter Allylumlagerung verlaufen war, muss angenommen werden, dass die tertiäre OH-Gruppe im (16) durch Allylumlagerung nicht sekundär und damit oxydierbar werden kann.

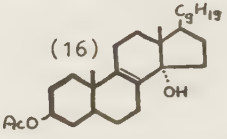
Unter der Voraussetzung, dass die photosensibilisierte Hydroperoxydsynthese von (15) aus 3β-Acetoxy-$\Delta^{8(14)}$-ergosten (1) unter indirekt substituierender Addition in der Allylstellung verlaufen ist (vgl.T 0.1), lassen sich die hier

aufgeführten Befunde nur mit der Formulierung von (15) als 3ß-Acetoxy-14α-hydroperoxy-Δ^8-ergosten und von (16) als 3ß-Acetoxy-14α-hydroxy-Δ^8-ergosten vereinbaren. (Die 14α-Konfiguration folgt aus der 9α-Position des bei der Reaktion abgelösten Allylwasserstoffs.)

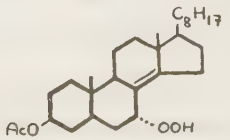
Die Möglichkeit, dass (15) nicht aus (1), sondern aus einer in ihm eventuell vorhandenen Verunreinigung durch photosensibilisierte O_2-Übertragung entstanden sein könnte, ist weitgehend auszuschliessen: Das zur Photooxydation eingesetzte (1) war hochgereinigt. Es enthielt weder Δ^8- noch Δ^7-Steroid, wie sich an der fehlenden Selenausscheidung im SeO_2-Oxydationstest nach FIESER [10] leicht nachweisen liess. Das Vorliegen von Δ^{14}-Steroid oder anderen Steroiden mit tri- oder disubstituierten Doppelbindungen im Präparat war unwahrscheinlich, da diese Verbindungen unter den Bedingungen der Darstellung von (1) (siehe T 1.1) vollständig hydriert worden wären (vgl. [10]).







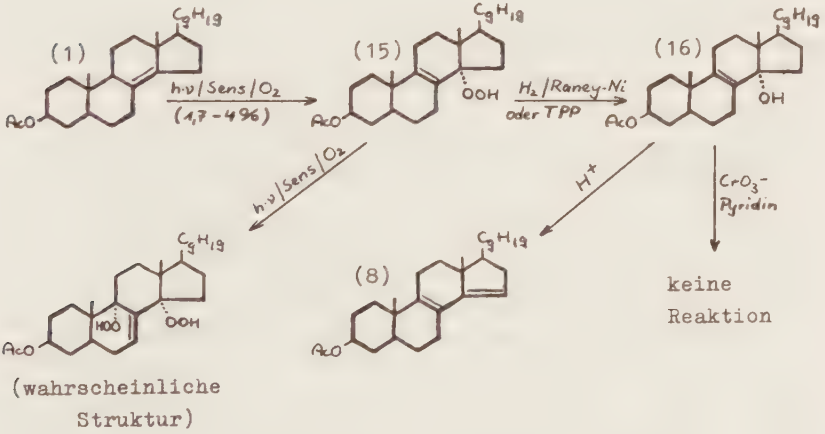
Das Hydroperoxyd (15) sollte, da es eine tetrasubstituierte Doppelbindung und einen axialen Allylwasserstoff in 7α-Stellung besitzt, trotz Desaktivierung (vgl.T 0.1) und Abschirmung der α-Seite durch die 14α-OOH-Gruppe in Analogie zum 3ß-Acetoxy-7α-hydroperoxy-$\Delta^{8(14)}$-cholesten (siehe T 2.4) photosensibilisiert O_2 aufnehmen können unter Bildung eines Bishydroperoxyds.



3ß-Acetoxy-7α-hydroperoxy-$\Delta^{8(14)}$-cholesten

Führt man die photosensibilisierte O_2-Übertragung auf (1) nur solange durch, bis 1,0 Mol aufgenommen und kein weiterer O_2-Verbrauch mehr festzustellen ist, so ergibt sich die unter T 1.2 bestimmte Ausbeute von 1,7 - 4 % für (15). Setzt man nun die Bestrahlung fort, so wird der dsc sichtbare Fleck von (15) kleiner, bis nach etwa 10-facher Belichtungszeit kein (15) mehr nachzuweisen ist. Die O_2-Aufnahme liegt wegen des Blindverbrauchs von Sensibilisator und Lösungsmittel unterhalb der Bestimmungsgrenze. Allerdings ist es nicht möglich, den erwarteten Bishydroperoxydfleck dsc nachzuweisen.

Die dsc verfolgten Reaktionen, die zur Strukturzuordnung des Spurenperoxyds (15) führten, sind im Schema zusammengefasst.



T 1.4 Photosensibilisierte O_2-Übertragung auf 3ß-Hydroxy-$\Delta^{8(14)}$-ergosten (1a).

3ß-Hydroxy-14α-hydroperoxy-Δ^7-ergosten (2a)

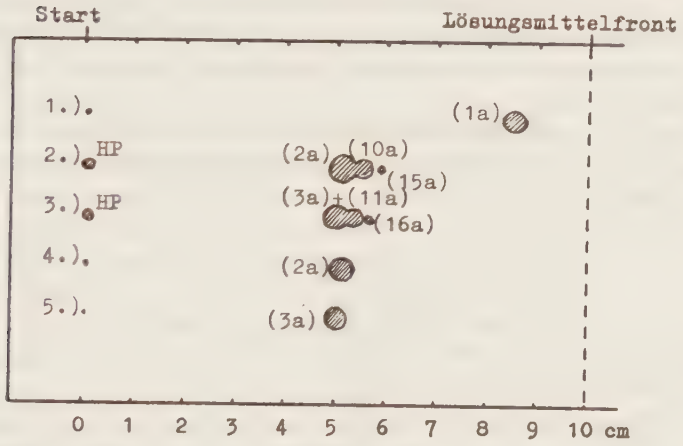
Zum Vergleich setzte ich auch 3ß-Hydroxy-$\Delta^{8(14)}$-ergosten (1a), das Verseifungsprodukt des 3-Acetates (1), zur Photooxydation ein. In Analogie zum (1) nahm (1a) mit Hämatoporphyrin in Pyridin unter Belichtung rasch 1,0 Mol O_2 auf. Im DSC der Oxydationslösung (Abb.1.4) waren drei Hydroperoxyde zu erkennen (Farbreaktion mit Peroxydreagens nach RIECHE [20] sowie mit KJ in Eisessig).

Die Hydroperoxydlösung verbrauchte bei katalytischer Hydrierung mit Raney-Ni 1,0 Mol H_2. Die entstandenen, dsc im R_f-Wert kaum unterscheidbaren Allylalkoholisomeren (siehe Abb.1.4) lieferten bei Acetylierung mit Acetanhydrid in Pyridin nach DSC die unter T 1.3 beschriebenen drei Verbindungen: 3ß-Acetoxy-14α-hydroxy-Δ^7-ergosten (3) (Hauptprodukt), 3ß-Acetoxy-8α-hydroxy-Δ^{14}-ergosten (11) (Nebenprodukt) und 3ß-Acetoxy-14α-hydroxy-Δ^8-ergosten (16) (Spurenkomponente).

Damit ist gezeigt, dass die bei der photosensibilisierten Hydroperoxydierung von (1a) gebildeten Hydroperoxyde (2a), (10a) und (15a) sich von den unter T 1.3 beschriebenen, aus (1) entstehenden Hydroperoxyden (2), (10) und (15) nur im 3ß-Substituenten (OH statt OAc) unterscheiden.

3ß-Hydroxy-14α-hydroperoxy-Δ^7-ergosten (2a), das Hauptprodukt der photosensibilisierten Hydroperoxydsynthese, liess sich im Gegensatz zum (2) (siehe T 1.3.1) bei rascher Aufarbeitung kristallin in 49-prozentiger Ausbeute gewinnen: $C_{28}H_{48}O_3$, Fp 145-150°(Zersetzung), $[\alpha]_D$+27°, nach DSC (Abb.1.4) einheitliche Substanz. (2a) zeigt die für Hydroperoxyde typischen Reaktionen wie Jodausscheidung aus essigsaurer KJ-Lösung und Erwärmung mit Triphenylphosphin in Chloroform. Es ist im trockenen Zustand sehr stabil: Die Daten einer Probe änderten sich während einjähriger Lagerung im Dunkeln nicht.

Abbildung 1.4: Dünnschichtchromatographische Analyse



1.) 3ß-Hydroxy-$\Delta^{8(14)}$-ergosten (1a)
2.) Rohe Photooxydationslösung aus (1a) nach Aufnahme von 1,0 Mol O_2
3.) Rohe Photooxydationslösung, kat. mit Raney-Ni hydriert (nach Aufnahme von 1,0 Mol H_2)
4.) 3ß-Hydroxy-14α-hydroperoxy-Δ^{7}-ergosten (2a)
5.) 3ß.14α-Dihydroxy-Δ^{7}-ergosten (3a)

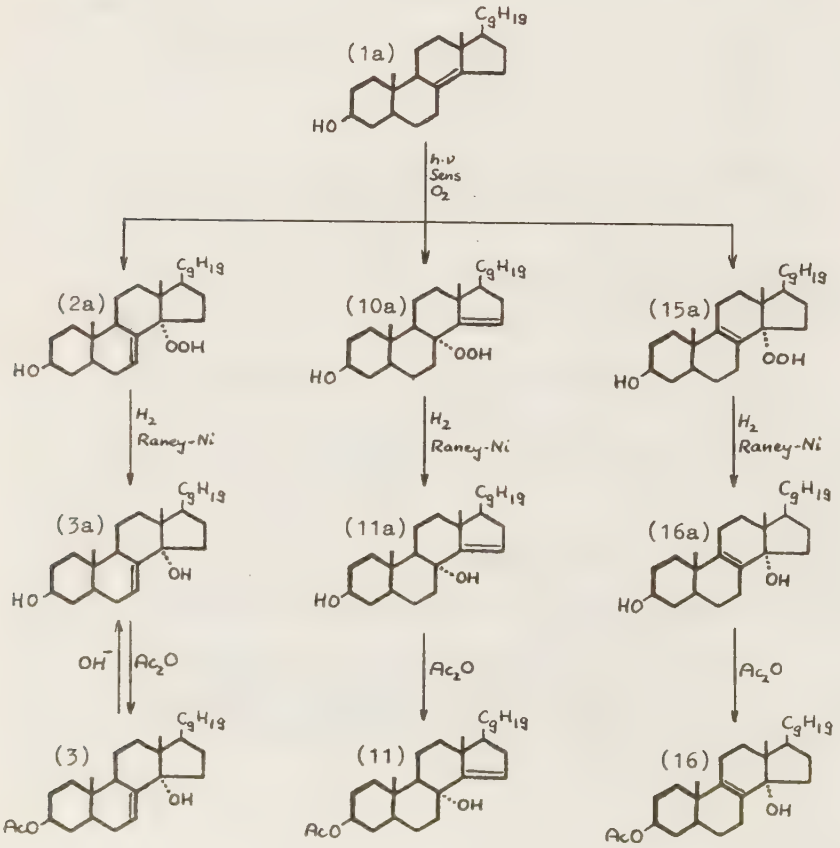
Laufmittelsystem: Cyclohexan-Essigester (50:50)

Abkürzung: HP = Hämatoporphyrin

Farbreaktionen: Sämtliche Substanzen gaben Blaufärbung mit $SbCl_3$.
(2a), (10a) und (15a) gaben ausserdem Rotfärbung mit p-Dimethylamino-anilin bzw. Braunfärbung mit KJ in Eisessig.

Katalytische Hydrierung von (2a) mit Raney-Ni in Pyridin lieferte unter Aufnahme von 1,0 Mol H_2 3ß.14α-Dihydroxy-Δ^7-ergosten (3a) (Fp 140-150°, $[\alpha]_D$+26°, nach DSC (siehe Abb.1.4) einheitliche Substanz, nach Analyse $C_{28}H_{48}O_2 \cdot 0{,}5\ H_2O$), das sich als identisch erwies mit dem durch alkalische Verseifung von 3ß-Acetoxy-14α-hydroxy-Δ^7-ergosten (3) (vgl.T 1.3.1) erhaltenen Produkt.

Die mit (1a) durchgeführten präparativen Untersuchungen und dsc verfolgten Reaktionen sind im Schema zusammenfassend dargestellt.



T 1.5 Zusammenfassung

Die photosensibilisierte O_2-Übertragung auf 3ß-Acetoxy-$\Delta^{8(14)}$-ergosten (1) in Pyridin mit Hämatoporphyrin als Sensibilisator führt unter Aufnahme von 1,0 Mol O_2 in schneller Reaktion (ß-Wert: 0,017, vgl. T 4) zu einem Gemisch von drei Hydroperoxyden:

3ß-Acetoxy-14α-hydroperoxy-Δ^7-ergosten (76 - 81 % d.Th.),
3ß-Acetoxy-8α-hydroperoxy-Δ^{14}-ergosten (17 - 20 %),
3ß-Acetoxy-14α-hydroperoxy-Δ^8-ergosten (1,7 - 4 %).

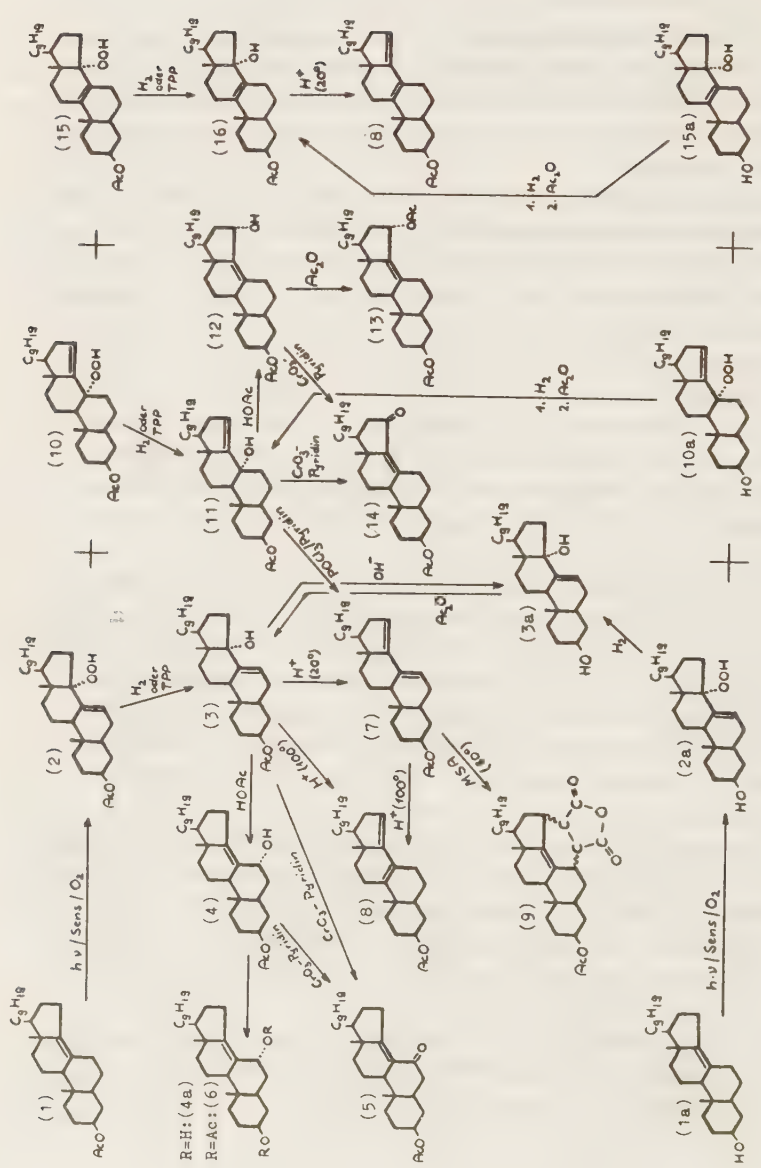
Da die Hydroperoxyde sich präparativ nicht trennen liessen, wurden die angegebenen Ausbeuten dünnschichtchromatographisch bestimmt.

Die unter gleichen Bedingungen durchgeführte O_2-Übertragung auf 3ß-Hydroxy-$\Delta^{8(14)}$-ergosten (1a) verläuft analog unter Bildung der entsprechenden drei Hydroperoxyde. In diesem Falle gelang es, das Hauptprodukt, 3ß-Hydroxy-14α-hydroperoxy-$\Delta^{8(14)}$-ergosten (2a), in einer präparativen Ausbeute von 49 % zu isolieren.

Zur Strukturaufklärung wurden die Hydroperoxyde zu den entsprechenden Allylalkoholen reduziert, die ihrerseits durch die in Tafel 1 aufgeführten Umwandlungen charakterisiert und in bekannte oder in mit bekannten Steroiden vergleichbare Verbindungen überführt wurden. Als wesentliche Hilfsmittel zur Konstitutionsermittlung dienten Dünnschichtchromatographie, UV- und IR-Spektroskopie und Vergleich molarer Drehungsinkremente.

Auf dem Wege über die photosensibilisierte Hydroperoxydsynthese sind damit erstmals folgende Verbindungen präparativ dargestellt worden in Überalles-Ausbeuten von 40 - 55 %:

3ß-Hydroxy-14α-hydroperoxy-Δ^7-ergosten (2a),
3ß.14α-Dihydroxy-Δ^7-ergosten (3a) und das entsprechende 3-Acetat (3),
3ß.7α-Dihydroxy-$\Delta^{8(14)}$-ergosten (4a) sowie das entsprechende 3-Acetat (4) und das Diacetat (6),
3ß-Acetoxy-$\Delta^{7.14}$-ergostadien (7).



Tafel 1

Die von mir beobachteten drei Hydroperoxyde entstehen aus (1) nach dem Prinzip der indirekt allylsubstituierenden Addition in der Allylstellung (vgl.T 0.1). Da (1) fünf zur Doppelbindung allylständige Wasserstoffe besitzt, hätten theoretisch noch zwei weitere Hydroperoxyde gebildet werden können, 3ß-Acetoxy-14ß-hydroperoxy-Δ^{7}-ergosten und 3ß-Acetoxy-8ß-hydroperoxy-Δ^{14}-ergosten. Für ihr Vorhandensein in der Photooxydationslösung konnten jedoch keine Anhaltspunkte gefunden werden.

Gründe für die Selektivität der photosensibilisierten Hydroperoxydbildung aus 3ß-Acetoxy-$\Delta^{8(14)}$-ergosten (1) und für die gefundene Produktverteilung werden in Kapitel T 5 im Zusammenhang mit Befunden an weiteren Steroid-olefinen diskutiert.

T 1.6 Literaturverzeichnis zu T 1

[1] R.C.Anderson, R.Stevenson u. F.S.Spring, Steroids II. 22:23-Dibromoergosta-7:9(11)-diene-3β-yl acetate (ergosteryl-D acetate 22:23 dibromide), J.chem.Soc. [London] 1952,2901

[2] D.H.R.Barton u. T.Bruun, A new sterol from a strain of Aspergillus niger, J.chem.Soc.[London] 1951,2728

[3] D.H.R.Barton u. J.D.Cox, The application of the method of molecular rotation differences to steroids. IV. Optical anomalies, J.chem.Soc.[London] 1948,783

[4] D.H.R.Barton u. W.Klyne, A survey of steroid molecular rotations, Chem. and Ind. 1948,755

[5] D.H.R.Barton u. G.F.Laws, Some oxidation products of ergosta-7:14:22-triene-3β-yl acetate (ergosterol B_3 acetate), J.chem.Soc.[London] 1954,52

[6] P.Bladon, H.B.Henbest u. G.W.Wood, Studies in the sterol group - Ultra-violet absorption spectra of ethylenic centres, J.chem.Soc.[London] 1952,2737

[7] J.H.Chapman u. A.Parker, The ultraviolet absorption of isolated double bonds, J.chem.Soc.[London] 1961,2075

[8] Y.H.Chen, Über die Oxydation von Ergosterin B_3, Ber.dtsch.chem.Ges. 70,1432 (1937)

[9] C.Djerassi, Optical rotatory dispersion, McGraw-Hill New York (1960)

[11] L.F.Fieser u. M.Fieser, Advanced organic chemistry, Reinhold Publ.Corp. New York (1961), S.171

[10] L.F.Fieser u. M.Fieser, Steroids, Reinhold Publ.Corp. New York (1959)

[12] L.F.Fieser, Steric course of reactions of steroids, Experientia [Basel] 6,312 (1950)

[13] L.F.Fieser u. W.Y.Huang, Synthesis of $\Delta^{9(11)}$- and $\Delta^{20(22)}$-cholestenol, J.Amer.chem.Soc.75,5356 (1953)

[14] L.F.Fieser u. G.Ourisson, Cholesterol and companions - Oxidation of Δ^{7}-stenols with selenium dioxide, J.Amer.chem.Soc.75,4404 (1953)

[15] H.B.Henbest u. E.R.H.Jones, 7-Substituted cholesterol derivatives and their stereochemistry - 7-Alkoxy-cholesterol derivatives, J.chem.Soc.[London] 1948,1798

[16] R.N.Jones u. F.Herling, Characteristic group frequencies in the infrared spectra of steroids, J.org.Chemistry 19,1252 (1954)

[17] G.I.Poos, G.E.Arth, R.E.Beyler u. L.H.Sarett, Approaches to the total synthesis of adrenal steroids, J.Amer. chem.Soc.75,422 (1953)

[18] S.J.Purdy u. E.V.Truter, The weight-area relationship in thin film chromatography, Chem. and Ind. 1962,506

[19] K.Randerath, Dünnschichtchromatographie, Verlag Chemie Weinheim (1962)

[20] A.Rieche u. M.Schulz, Papierchromatographie organischer Peroxyde, Angew.Chem.70,694 (1958)

[21] C.W.Shoppee, Chemistry of the steroids, Butterworths Scientific Publications London (1958)

[22] H.E.Stavely u. G.N.Bollenback, Steroids with double bonds between quarternary carbon atoms - I. The oxidation of α-ergostenyl acetate - II. The structure of α-dihydroergosterol, J.Amer.Chem.Soc.65,1285, 1290 (1943)

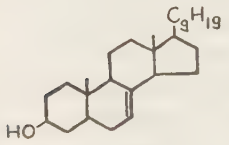
[23] K.Stich, G.Rotzler u. T.Reichstein, Charakterisierung einfach ungesättigter Steroide durch ihr Absorptionsspektrum im kurzwelligen Ultraviolett, Helv.chim. Acta 42,1480 (1959)

[24] H.Wieland u. W.Benend, Einige Beobachtungen über die Hydrierung von Sterinen, Liebigs Ann.Chem.554,1 (1943)

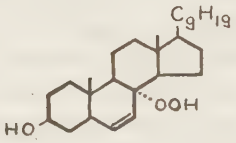
T 2 VERLAUF DER PHOTOSENSIBILISIERTEN O_2-ÜBERTRAGUNG AUF 3ß-ACETOXY-Δ^7-CHOLESTEN

T 2.0 Einleitung

Als bisher einziges Steroid mit einer isolierten Δ^7-Doppelbindung ist Fungisterin (3ß-Hydroxy-Δ^7-ergosten) der photosensibilisierten O_2-Übertragung unterworfen worden [11,13]. NEUMÜLLER [11] konnte in orientierenden Versuchen peroxydisch reagierendes Material neben unverändertem Ausgangsmaterial isolieren. In Analogie zur Bildung des 3ß-Hydroxy-5α-hydroperoxy-Δ^6-cholesten aus Cholesterin (vgl.T 0.2) nahm er an, dass aus Fungisterin 3ß-Hydroperoxy-8α-hydroperoxy-Δ^6-ergosten entstünde. Eine Strukturuntersuchung unterblieb jedoch.



Fungisterin

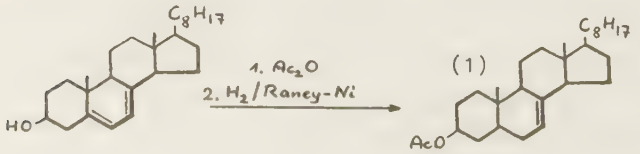


vermutetes Fungisterin-hydroperoxyd

Die im folgenden beschriebenen Untersuchungen über den Verlauf der photosensibilisierten O_2-Übertragung auf das dem Fungisterin-acetat entsprechende 3ß-Acetoxy-Δ^7-cholesten (1) zeigen, dass die Reaktion einen anderen Verlauf nimmt.

T 2.1 3ß-Acetoxy-Δ^7-cholesten (1)

3ß-Acetoxy-Δ^7-cholesten (1), das Ausgangsmaterial der folgenden Untersuchungen, stellte ich aus 7-Dehydrocholesterin (3ß-Hydroxy-$\Delta^{5,7}$-cholestadien), das mir freundlicherweise von den Farbenfabriken BAYER zur Verfügung gestellt wurde, über das Acetat durch katalytische Hydrierung mit Raney-Ni in Dioxan dar. Das gereinigte Präparat enthielt nach UV-Spektrum kein 5.7-Dien mehr. Seine Daten (Fp 117-119°, $[\alpha]_D$+5,8°) entsprachen fast den Literaturwerten ([5]: Fp 118-119°, $[\alpha]_D$+4,2°).



T 2.2 Untersuchungen am Hydroperoxydgemisch

3ß-Acetoxy-Δ^7-cholesten nimmt bei der photosensibilisierten O_2-Übertragung in Pyridin mit Hämatoporphyrin oder Rose Bengale als Sensibilisator ca. 2 Mol O_2 auf, ohne dass ein Knick in der O_2-Verbrauchskurve (Abb.2.1) auftritt. Es verhält sich damit abweichend vom doppelbindungsisomeren Cholesterin-acetat, das nur 1 Mol O_2 verbraucht (siehe Abb. 2.1) und dabei in stereoselektiver Reaktion 3ß-Acetoxy-5α-hydroperoxy-Δ^6-cholesten bildet (vgl.T 3, siehe auch [4]), welches unter den Reaktionsbedingungen nicht weiteroxydiert wird.

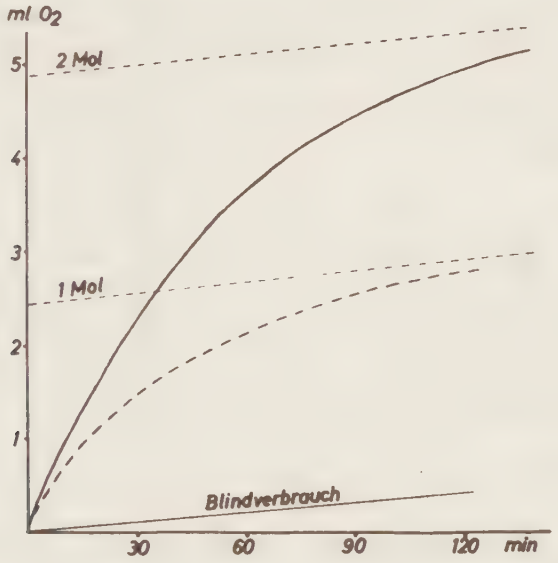


Abbildung 2.1: O_2-Aufnahmekurven von 3ß-Acetoxy-Δ^7-cholesten (ausgezogene Linie) und 3ß-Acetoxy-Δ^5-cholesten (gestrichelte Linie) unter Standardbedingungen (siehe T.4). Einwaage je 43 mg Akzeptor in 3 ml Pyridin mit 3 mg Rose Bengale als Sensibilisator.

Die dsc Verfolgung der Hydroperoxydbildung aus 3ß-Acetoxy-Δ^7-cholesten (1) mit zunehmender O_2-Aufnahme ergibt das in Abb.2.2 aufgeführte halbquantitative Bild. Danach entsteht zunächst nur eine peroxydisch reagierende [12] Substanz (2). Nach Aufnahme von ca. 0,5 Mol O_2 treten neben (2) zwei weitere, polarere und ebenfalls peroxydische Verbindungen (3) und (4) auf, die im weiteren Reaktionsverlauf an Menge stark zunehmen. Der Fleck von (2) dagegen verschwindet etwa gleichzeitig mit dem des Ausgangsprodukts (1) nach Verbrauch von ca. 2 Mol O_2. (1) ist noch präparativ isolierbar aus einer Photooxydationslösung, die 1,5 Mol O_2 aufgenommen hat.

Abbildung 2.2: Dünnschichtchromatographische Verfolgung der photosensibilisierten Hydroperoxydbildung aus (1)

O_2-Aufnahme einer Photooxydationslösung von (1) nach Abzug des Blindverbrauchs von Lösungsmittel und Sens (vgl.Abb.2.1):

1.) 0,0 Mol O_2 3.) 0,5 Mol O_2 5.) 1,5 Mol O_2
2.) 0,25 Mol O_2 4.) 1,0 Mol O_2 6.) 2,0 Mol O_2

Laufmittelsystem: Cyclohexan-Essigester (85:15)

RB = Rose Bengale (Sens) ZP = Zersetzungsprodukte

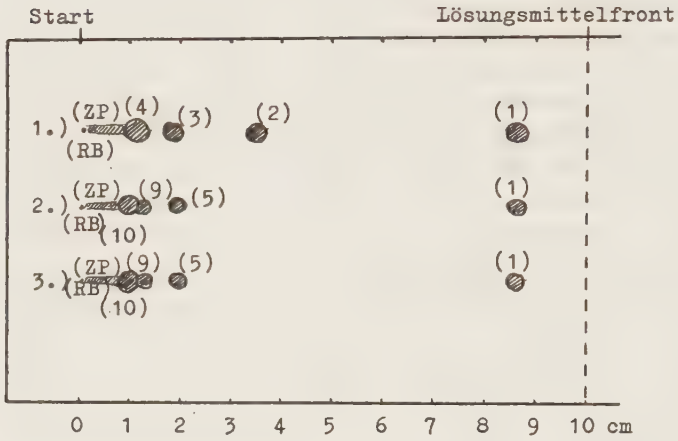
Farbreaktionen: Mit $SbCl_3$ (1) orange, (2) u. (4) blauviolett, (3) graublau, (ZP) braun. Mit p-Dimethylamino-anilin [12] (2), (3) u. (4) rot, (1) u. (ZP) geben keine Reaktion.

(2), (3) und (4) sind offenbar Hydroperoxyde, da sie durch Zugabe von Triphenylphosphin zur Photooxydationslösung bei Raumtemperatur glatt reduziert werden (HORNER [9]): Im DSC treten drei Substanzen, (5), (9) und (10), auf (siehe Abb.2.3), die keine Peroxydreaktion geben. Das gleiche Alkoholgemisch entsteht durch katalytische Hydrierung der Photooxydationslösung mit Raney-Ni (siehe Abb.2.3).

Zusammenfassend lassen sich die hier aufgeführten Beobachtungen dahingehend deuten, dass aus 3ß-Acetoxy-Δ^7-cholesten (1) durch photosensibilisierte O_2-Übertragung zunächst ein Hydroperoxyd (2) entsteht, das photosensibilisiert in einem zweiten Reaktionsschritt zu einem Gemisch von zwei Bis-hydroperoxyden (3) und (4) oxydiert wird, wobei (4) das Hauptprodukt darstellt. Aus der Form der O_2-Aufnahmekurve (Abb.2.1) und aus den dsc Ergebnissen (Abb.2.2) folgt, dass die Reaktionen (1) -> (2) und (2) -> (3) + (4) etwa gleichgrosse Geschwindigkeitskonstanten haben.

Das Hydroperoxydgemisch liess sich weder durch Kristallisation noch durch saulenchromatographische Trennung in die Einzelkomponenten zerlegen. In allen Fällen fand Zersetzung zu einer Vielzahl peroxydischer und nichtperoxydischer Substanzen statt (dsc nachgewiesen). Vor allem zersetzt sich das als (4) bezeichnete Bis-hydroperoxyd, sogar schon unter den Bedingungen der photosensibilisierten O_2-Übertragung (vgl. Abb.2.2). So ist erklärlich, dass selbst frische Photooxydationslösungen bei katalytischer Hydrierung mit Raney-Ni nicht die dem O_2-Verbrauch äquivalente Menge an Wasserstoff aufnehmen (gemessene Wertepaare: 1,4 Mol O_2 - 1,3 Mol H_2; 1,6 Mol O_2 - 1,45 Mol H_2; 1,9 Mol O_2 - 1,5 Mol H_2).

Abbildung 2.3: Dünnschichtchromatographische Analyse



1.) Rohe Photooxydationslösung von (1) nach Aufnahme von 1,4 Mol O_2

2.) Rohe Photooxydationslösung mit Triphenylphosphin reduziert

3.) Rohe Photooxydationslösung katalytisch mit Raney-Ni hydriert (Aufnahme von 1,3 Mol H_2)

Laufmittelsystem: Cyclohexan-Essigester (85:15)

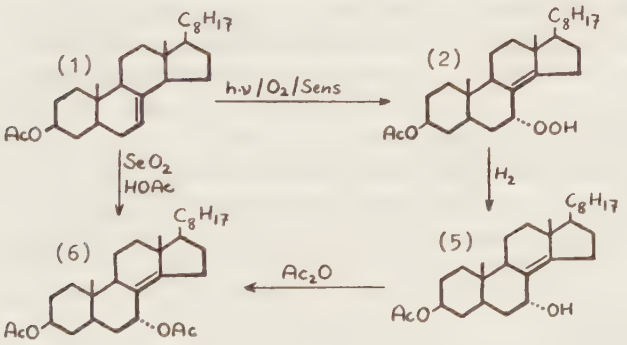
ZP = Zersetzungsprodukte RB = Rose Bengale (Sens)

Farbreaktionen: Mit $SbCl_3$ (1) orange, (2), (4), (5) u. (10) blauviolett, (3) u. (9) graublau, (ZP) bräunlich.
Mit p-Dimethylamino-anilin [12] (2), (3) u. (4) rot, alle übrigen Substanzen keine Reaktion.
Mit KJ in Eisessig (2), (3) u. (4) braun, alle übrigen Substanzen keine Reaktion.

T 2.3 Strukturaufklärung: 3ß-Acetoxy-7α-hydroperoxy-$\Delta^{8(14)}$-cholesten (2)

Da eine Abtrennung des Hydroperoxyds (2) aus dem Photooxydationsgemisch, bestehend aus den Komponenten (1), (2), (3) und (4), nicht gelang, hydrierte ich eine Photooxydationslösung nach Aufnahme von 1,6 Mol O_2 katalytisch mit Raney-Ni in Pyridin (Verbrauch von 1,45 Mol H_2). Das Gemisch der erhaltenen Alkohole (5), (9) und (10) (vgl. Abb. 2.3) zersetzte sich beim Versuch der chromatographischen Trennung an Kieselgel. An neutralem Aluminiumoxyd liess sich dagegen (5) als amorphes Produkt abtrennen. Durch Acetylierung erhielt ich aus (5) kristallines 3ß.7α-Diacetoxy-$\Delta^{8(14)}$-cholesten (6), das sich als identisch mit einem durch SeO_2-Oxydation von 3ß-Acetoxy-Δ^{7}-cholesten (1) dargestellten [8] Vergleichspräparat erwies.

Damit ist (5) als 3ß-Acetoxy-7α-hydroxy-$\Delta^{8(14)}$-cholesten und (2) als 3ß-Acetoxy-7α-hydroperoxy-$\Delta^{8(14)}$-cholesten charakterisiert.



Übrigens sind (5) und (6) dsc nicht von den unter T 1.3.1 erstmals beschriebenen, entsprechenden $\Delta^{8(14)}$-Ergostenderivaten unterscheidbar.

T 2.4 Strukturaufklärung der Bishydroperoxyde (3) und (4)

T 2.4.1 Nachweis der Bildung von (3) und (4) durch photosensibilisierte O_2-Übertragung auf 3ß-Acetoxy-7α-hydroperoxy-$\Delta^{8(14)}$-cholesten (2)

Um festzustellen, ob die im Photooxydationsgemisch neben 3ß-Acetoxy-7α-hydroperoxy-$\Delta^{8(14)}$-cholesten (2) vorliegenden polaren, hydroperoxydisch reagierenden Substanzen (3) und (4) tatsächlich Folgeprodukte von (2) sind, unterwarf ich 3ß.7α-Diacetoxy-$\Delta^{8(14)}$-cholesten (6) den Bedingungen der photosensibilisierten O_2-Übertragung. (6) nahm langsam O_2 auf unter Bildung von zwei dsc nachweisbaren Hydroperoxyden (7) und (8) (siehe Abb.2.4), die sich mit Triphenylphosphin bei Raumtemperatur glatt reduzieren liessen. Die Reduktionsprodukte (11) und (12) erwiesen sich nach DSC (Abb.2.4) als identisch mit den acetylierten Reduktionsprodukten von (3) und (4). Überdies gelang mir der Identitätsnachweis des aus (3) gebildeten (11) mit dem aus (7) entstandenen Produkt durch präparative Isolierung und Datenvergleich (siehe T 2.4.2). Das auf dem Reaktionsweg (1) -> (2) -> (3) -> (9) -> (11) gebildete (11) ist Nebenprodukt, während es auf dem Wege (6) -> (7) -> (11) in etwa gleicher Menge wie (12) entsteht (vgl.Abb.2.4).

Diese Ergebnisse zeigen unabhängig von den in T 2.2 beschriebenen Beobachtungen, dass (2) das einzige aus 3ß-Acetoxy-Δ^{7}-cholesten (1) gebildete Hydroperoxyd ist, und dass die beiden Bishydroperoxyde (3) und (4) durch photosensibilisierte O_2-Übertragung auf (2) entstehen.

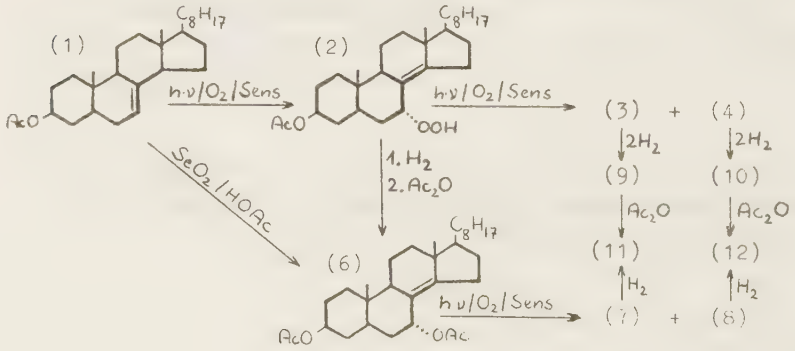
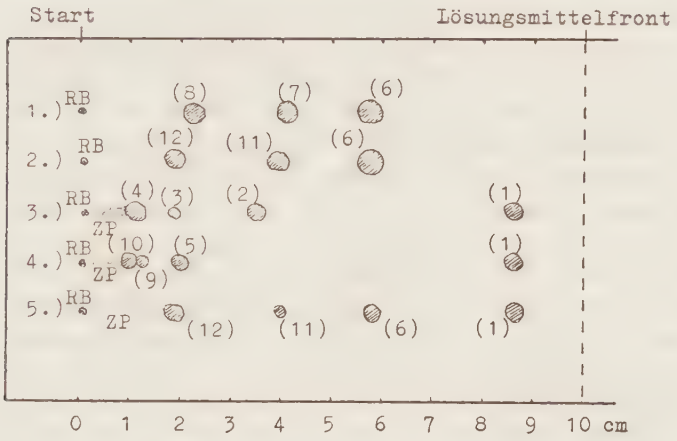


Abbildung 2.4: Dünnschichtchromatographische Analyse



1.) Rohe Photooxydationslösung von 3ß.7α-Diacetoxy-$\Delta^{8(14)}$-cholesten (6) nach Aufnahme von 0,5 Mol O_2

2.) Rohe Photooxydationslösung von (6) nach Reduktion mit Triphenylphosphin bei Raumtemperatur

3.) Rohe Photooxydationslösung von 3ß-Acetoxy-Δ^7-cholesten (1) nach Aufnahme von 1,4 Mol O_2

4.) Rohe Photooxydationslösung von (1) katalytisch mit Raney-Ni hydriert (Verbrauch von 1,3 Mol H_2)

5.) Rohe hydrierte Photooxydationslösung von (1) nach Acetylierung mit Acetanhydrid in Pyridin

Laufmittelsystem: Cyclohexan-Essigester (85:15)

Farbreaktionen: Mit $SbCl_3$ (1) orange, (2), (4), (5), (6), (8), (10) u. (12) blauviolett, (3), (7), (9) u. (11) graublau, (ZP) bräunlich.
Mit p-Dimethylamino-anilin [12] (2), (3), (4), (7) u. (8) rot, alle übrigen Substanzen zeigten keine Färbung.
Mit KJ in Eisessig (2), (3), (4), (7) u. (8) braun, alle übrigen Substanzen blieben farblos.

ZP = Zersetzungsprodukte RB = Rose Bengale (Sens)

T 2.4.2 3ß-Acetoxy-7α.8ß-dihydroperoxy-Δ^{14}-cholesten (3)

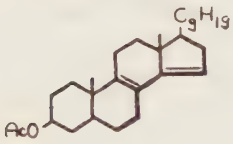
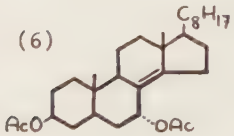
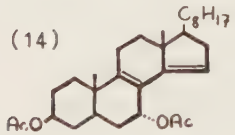
Zur Konstitutionsermittlung des Bishydroperoxyds (3) untersuchte ich dessen acetyliertes Reduktionsprodukt (11), das im hydrierten und anschliessend acetylierten Photooxydationsgemisch von (1) neben den Komponenten (1), (6) und (12) vorliegt (vgl.Abb.2.4).

Die säulenchromatographische Abtrennung von (11) an Aluminiumoxyd gelang nicht, da sich alle Verbindungen ausser (1) zersetzten. Dagegen erwies sich (11) an Kieselgel im Vergleich zu (12) und (6) als merklich stabiler, so dass ich (11) durch wiederholte Chromatographie anreichern und schliesslich aus Aceton-Wasser kristallisieren konnte. Auf gleiche Weise war (11) auch aus dem hydrierten Hydroperoxydgemisch der Photooxydation von 3ß.7α-Diacetoxy-$\Delta^{8(14)}$-cholesten (6) erhältlich (vgl.T 2.4.1).

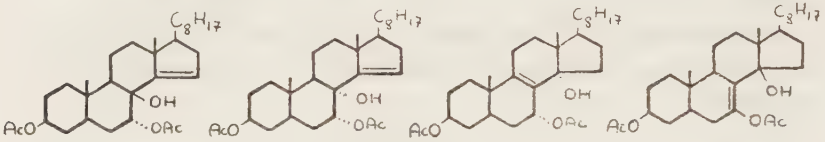
Das bisher unbekannte (11) vom Fp 205-210° (Zersetzung), $[\alpha]_D$-2,5°, ist nach Analyse ein Cholestentriol-diacetat ($C_{31}H_{50}O_5$). Aufgrund seiner Bildung aus (2) bzw. (6) sind die Acetoxygruppen auf die 3ß- und die 7α-Position festgelegt. Die Lage der Doppelbindung folgt aus spektroskopischen Befunden:

Im UV-Spektrum ist der für trisubstituierte Mono-olefine charakteristische schwache Endabsorptionsanstieg zu sehen. Für eine tetrasubstituierte Doppelbindung wäre ein wesentlich steilerer Anstieg zu erwarten [2]. Im IR-Spektrum von (11) ist neben OH (3480 K) und Acetat (1745, 1725, 1266 u. 1246 K) eine schwache C=C-Bande bei 1650 K erkennbar, deren Lage für das Vorliegen einer 14-Doppelbindung spricht (nach [10] Δ^{14}: 1646-1648 K). Das NMR-Spektrum von (11) in Deuterochloroform zeigt zwei Signale (je 1 H) bei 5,30 und 5,02 ppm (bezogen auf Tetramethylsilan = 0 ppm), die dem Wasserstoff einer OH-Gruppe und dem Vinyl-H am C-15 zuzuschreiben sind (für 3ß-Acetoxy-Δ^{14}-ergosten als Vergleichssubstanz liegt das Signal des C-15-Vinyl-H bei 5,15 ppm) sowie ein scharfes Signal (6 H) bei 2,02 ppm, das den Methylwasserstoffatomen der beiden Acetoxygruppen entspricht.

(11) spaltet säurekatalysiert (z.B. mit HCl in Eisessig bei Raumtemperatur) Wasser ab unter Bildung von 3ß.7α-Diacetoxy-$\Delta^{8.14}$-cholestadien (14), das nicht präparativ isoliert wurde. Die Struktur von (14) ergibt sich daraus, dass sein UV-Spektrum dem des 3ß-Acetoxy-$\Delta^{8.14}$-ergostadien (vgl.T 1.3.1) gleicht, während seine dsc Polarität sehr ähnlich der des 3ß.7α-Diacetoxy-$\Delta^{8(14)}$-cholesten (6) ist. Darüberhinaus gibt (14) mit $SbCl_3$ die gleiche Farbreaktion wie 3ß-Acetoxy-$\Delta^{8.14}$-ergostadien.

Substanz	R_f-Wert	Färbung mit $SbCl_3$	UV-Spektrum
	0,85	intensiv blau	Maximum bei 40150 K (ε=18100) Schulter bei 40700 K (ε=17800) [7]
(6) 	0,57	blauviolett	Endabsorption (tetrasubstituierte Doppelbindung)
(14) 	0,52	intensiv blau	Maximum bei 40100 K Schulter bei 40700 K
(11)	0,39	graublau	Endabsorption (trisubstituierte Doppelbindung)

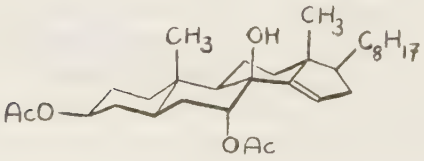
Unter der Voraussetzung, dass die photosensibilisierte Hydroperoxydierung von (2) bzw. (6) nach dem Prinzip der indirekt substituierenden Addition in der Allylstellung (vgl.T 0.1) erfolgt ist, sind maximal vier Strukturformeln für das untersuchte (11) denkbar:



Die oben aufgeführten Befunde sind jedoch nur mit den ersten beiden Formelbildern vereinbar, d.h. (11) ist als 3ß.7α-Diacetoxy-8-hydroxy-Δ^{14}-cholesten zu formulieren.

Zur Klärung der Konfiguration der 8-OH-Gruppe wurde (11) nach Verseifung zum 3ß.7α.8-Trihydroxy-Δ^{14}-cholesten (15) dem Perjodsäureoxydationstest auf 1.2-Glykole nach FEIGL [6] unterworfen. (15) reagierte nicht mit Perjodsäure. Durch Acetylierung liess es sich wieder in (11) zurückverwandeln (dsc nachgewiesen).

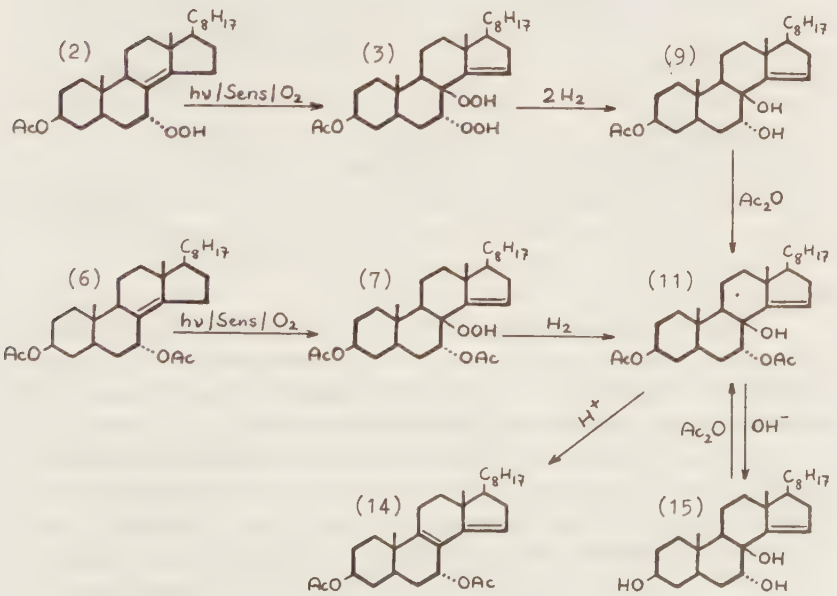
ANGYAL u. YOUNG [1] machten an den vier stereoisomeren 3ß.6.7-Trihydroxy-cholestanen die Beobachtung, dass nur 3ß.6ß.7α-Trihydroxy-cholestan mit trans-diaxialer 1.2-Glykolstruktur gegen Perjodsäure stabil ist, während die drei anderen Isomeren oxydiert werden. Es kann also geschlossen werden, dass die 8-OH-Gruppe im (15) ebenfalls trans-axial zur 7α-OH-Gruppe steht, d.h. dass sie die 8ß-Position einnimmt. (Die Spaltung von 3ß.7α.8α-Trihydroxy-cholestan (16) mit Perjodsäure wird unter T 2.4.3 beschrieben.)



(11) in räumlicher Darstellung

Als Δ^{14}-Steroid sollte (11) hydrierbar sein (vgl.[7]). (11) nahm jedoch weder mit Raney-Ni in Dioxan noch mit Pt in Eisessig messbare Mengen an H_2 auf: Aus den Hydrierlösungen erhielt ich nach DSC unverändertes (11) zurück. Dieses anomale Verhalten lässt sich erklären durch die Abschirmung der Molekülunterseite (von der aus die 14-Doppelbindung angegriffen wird) durch die raumerfüllende 7α-Acetoxygruppe.

Die in diesem Abschnitt aufgeführten Untersuchungen machen für (11) die Struktur des bisher unbekannten 3ß.7α-Diacetoxy-8ß-hydroxy-Δ^{14}-cholesten und demnach für das Bishydroperoxyd (3) die Konstitution des 3ß-Acetoxy-7α.8ß-dihydroperoxy-Δ^{14}-cholesten wahrscheinlich. Die zur Strukturaufklärung führenden Reaktionen sind im Schema zusammengefasst.



T 2.4.3 3ß-Acetoxy-7α.8α-dihydroperoxy-Δ^{14}-cholesten (4)

Wie unter T 2.2 und T 2.4.1 gezeigt wurde, enthält das Photooxydationsgemisch von 3ß-Acetoxy-Δ^{7}-cholesten (1) neben nichtumgesetztem (1) das Hydroperoxyd (2) und die Bishydroperoxyde (3) und (4). Die Strukturen von (2) und (3) sind bereits anhand ihrer acetylierten Reduktionsprodukte (6) und (11) aufgeklärt worden (T 2.3 und T 2.4.2).

(4), das aus (2) gebildete Hauptprodukt (vgl.Abb.2.4), geht durch Reduktion in (10) über (dsc nachgewiesen). (10) erwies sich als weniger zersetzlich als sein Acetylierungsprodukt (12) (vgl.T 2.4.2) und liess sich aus dem Hydriergemisch der Photooxydationslösung, das aus (1), (5), (9) und (10) besteht (vgl.Abb.2.4), durch Chromatographie an Aluminiumoxyd anreichern, wenn man längeren Kontakt am Adsorptionsmittel vermied.

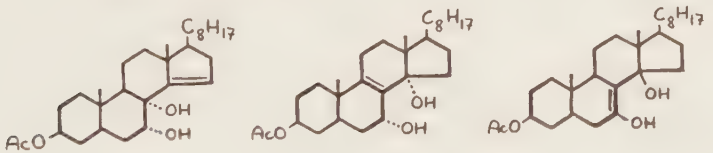
Das so erhaltene Produkt (Fp ca.70-90°, $[\alpha]_D$-1°, nach Analyse kristallwasserhaltiges Cholestentriol-monoacetat $C_{29}H_{48}O_4 \cdot H_2O$) bestand nach DSC überwiegend aus (10). Es war verunreinigt mit 3ß-Acetoxy-7α.8ß-dihydroxy-Δ^{14}-cholesten (9) (vgl. T 2.4.2) und mit 3ß-Acetoxy-7α-hydroxy-$\Delta^{8.14}$-cholestadien (17) (nachgewiesen durch Acetylierung zum Diacetat (14) sowie durch sein UV-Maximum bei 40150 K (vgl. T 2.4.2)).

Kristallisationsversuche zur weiteren Reinigung von (10) führten zu gelblichen Schmieren, die nach DSC neben (17) und (9) eine Vielzahl nichtidentifizierter Zersetzungsprodukte enthielten.

Im IR-Spektrum des angereicherten (10) sind nur OH (3450 K) und Acetat (1740 u. 1247 K) eindeutig zuzuordnen. Eine schwache Bande bei 1675 K weist auf eine C=C-Doppelbindung hin. Das als Verunreinigung vorhandene Diendiol-monoacetat (17) verdeckt durch seine UV-Absorption den zu erwartenden Endabsorptionsanstieg von (10), weshalb ein Schluss auf den Substitutionsgrad der Doppelbindung nicht möglich ist. Das in Deuterochloroform gemessene NMR-Spektrum zeigt Signale bei 4,86 ppm (1 H) und 4,60 ppm (1 H), die einem Vinyl- und einem OH-Wasserstoff entsprechen können.

(10) besitzt aufgrund seiner Herkunft aus (2) eine acetylierbare 7α-OH-Gruppe. Das dsc nachweisbare Acetylierungsprodukt (12) (vgl.T 2.4.1) liess sich jedoch nicht präparativ isolieren, da es bereits beim Kristallisationsversuch aus Äther-Methanol Wasser abspaltete unter Bildung von 3ß.7α-Diacetoxy-$\Delta^{8.14}$-cholestadien (14) (vgl.T 2.4.2).

Die leichte Eliminierbarkeit von H_2O aus (12) bzw. (10), die schon in neutralen Lösungsmitteln bei Raumtemperatur stattfindet und zur Bildung von (14) bzw. (17) führt, deutet auf das Vorliegen einer tertiären OH-Gruppe in Allylstellung zu einer Doppelbindung hin. Berücksichtigt man, dass (10) über das Bishydroperoxyd (4) durch photosensibilisierte Hydroperoxydierung von 3ß-Acetoxy-7α-hydroperoxy-$\Delta^{8(14)}$-cholesten (2) entstanden ist (T 2.4.1) und dass diese Hydroperoxydbildung stets nach dem Mechanismus der indirekt substituierenden Addition in der Allylstellung (siehe T 0.1) erfolgt, so kommen für (10) nur drei Alternativstrukturen in Frage (die vierte mögliche Struktur besitzt das unter T 2.4.1 beschriebene (9)):

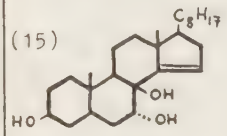
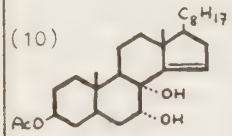
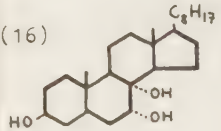
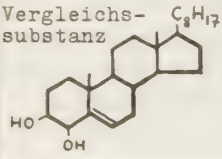


Die Entscheidung, (10) die Struktur des 3ß-Acetoxy-7α.8α-dihydroxy-Δ^{14}-cholesten (linkes Formelbild) zuzuordnen, ergab sich aus dem Verbrauch von Perjodsäure durch das mit (10) angereicherte Produkt im Test auf 1.2-Glykole [6]. (10) reagierte mit etwa gleicher Geschwindigkeit wie 3ß.7α.8α-Trihydroxy-cholestan (16), das zu Vergleichszwecken aus 3ß-Acetoxy-Δ^{7}-cholesten (1) durch OsO_4-Oxydation und anschliessende Verseifung nach BUSER [3] dargestellt worden war.

Die Ergebnisse des Oxydationstestes sind in Tabelle 2.1 zusammengestellt.

Tabelle 2.1: Perjodsäureoxydationstest nach FEIGL [6]

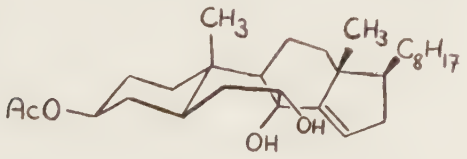
Ausführung: 2-3 mg Substanz werden in 1 ml Äthanol gelöst und mit 3 Tropfen Reagenslösung (salpetersaure wässrige Lösung von KJO_4 und $AgNO_3$) versetzt. Verbrauch von HJO_4 wird durch Bildung von $AgJO_3$ (Trübung und Fällung) angezeigt.

Substanz	Testlösung nach 5 Min.	10 Min.	20 Min.	30 Min.
Blindlösung	-	-	-	(+)
(15) 	-	-	-	(+)
(10) 	(+)	(+)	+	++
(16) 	(+)	(+)	+	+
Rohes Hydriergemisch aus der Photooxydation von (1), bestehend aus (1),(5), (9) und (10)	(+)	(+)	+	+
Vergleichssubstanz 	(+)	+	++	++

-: klare Lösung, (+): Trübung, +: geringe Fällung, ++: kräftige Fällung

Eine weitere Stütze für diese Strukturzuordnung bot das Ergebnis der katalytischen Hydrierung. Mit Pt in Eisessig nahm angereichertes (10) etwa 60 % der für eine Doppelbindung berechneten Menge an H_2 auf. Nach Acetylierung waren im Hydriergemisch neben 3ß.7α-Diacetoxy-8ß-hydroxy-Δ^{14}-cholesten (11), das aus der Verunreinigung (9) des Präparates stammte, und neben nichtidentifizierten Produkten dsc durch R_f-Wert- und Farbreaktionsvergleich folgende Substanzen erkennbar: 3ß.7α-Diacetoxy-$\Delta^{8.14}$-cholestadien (14), 3ß.7α-Diacetoxy-$\Delta^{8(14)}$-cholesten (6) und 3ß.7α-Diacetoxy-8α-hydroxy-cholestan (13). Während das Vorhandensein von (14) in der acetylierten Hydrierlösung auf H_2O-Eliminierung aus (10) zurückgeführt werden kann und die Bildung von (6) durch Hydrierung von (14) (entweder 1.4-Hydrierung des 8.14-Diens oder 1.2-Hydrierung der 14-Doppelbindung mit anschliessender Isomerisierung der 8-Doppelbindung (vgl.[7])) erklärbar ist, kann (13) nur aus (10) entstanden sein.

Die Hydrierbarkeit der 14-Doppelbindung von (10) im Gegensatz zu der von (11) (vgl.T 2.4.2) bzw. von (9) (siehe oben) ist im Fehlen einer die α-Seite abschirmenden Gruppe im (10) zu suchen:

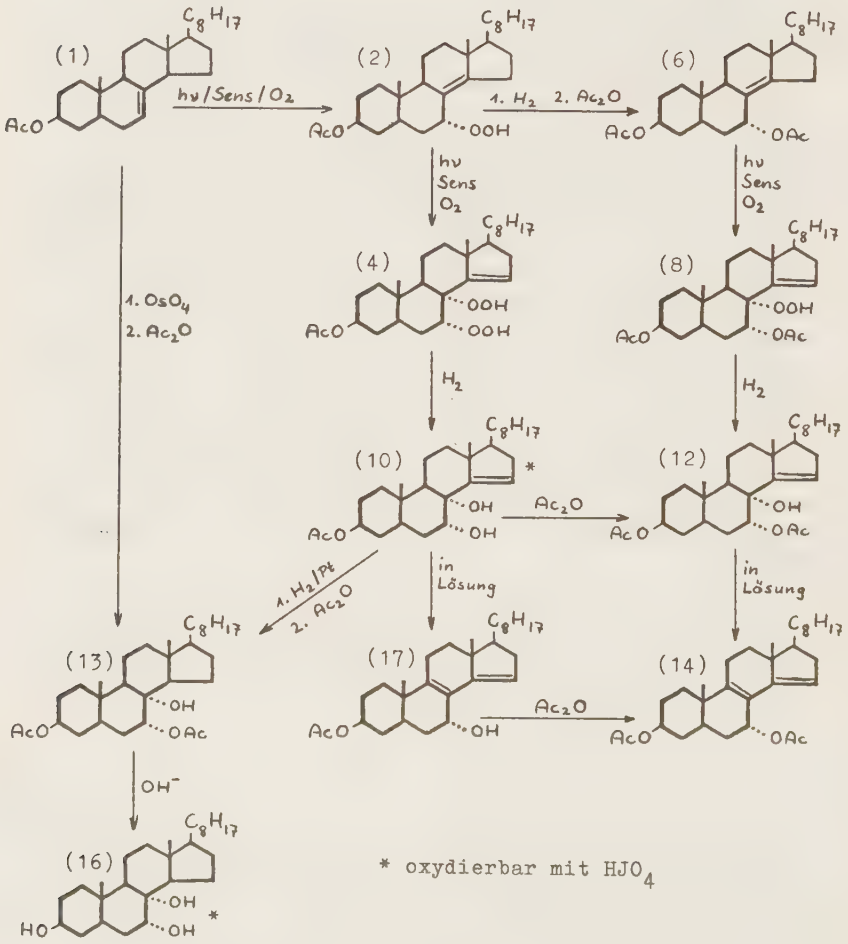


(10) in räumlicher Darstellung

Die "unnatürliche" Ring-B-C-cis-Verknüpfung im (10) und (12) lässt die oben beschriebene leichte Wasserabspaltung (cis-Eliminierung) verständlich werden.

Aufgrund der in diesem Abschnitt aufgeführten Beobachtungen ist für (10) die Struktur des bisher unbekannten 3ß-Acetoxy-7α.8α-dihydroxy-Δ^{14}-cholesten und demnach für das Bishydroperoxyd (4) die Konstitution des 3ß-Acetoxy-7α.8α-dihydroperoxy-Δ^{14}-cholesten wahrscheinlich. Die zur

Konstitutionsermittlung führenden Reaktionen sind im Schema zusammengestellt.



T 2.5 Zusammenfassung

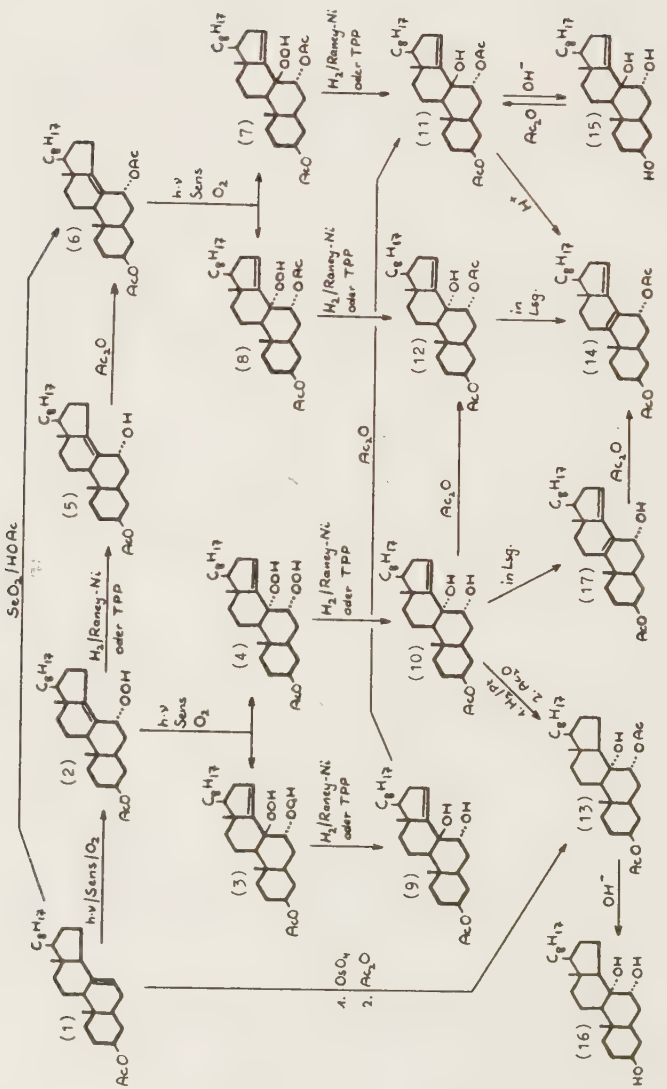
Die photosensibilisierte O_2-Übertragung auf 3ß-Acetoxy-Δ^7-cholesten (1) in Pyridin mit Hämatoporphyrin oder Rose Bengale als Sensibilisator führt unter Aufnahme von mehr als 1 Mol O_2 zu einem präparativ nicht trennbaren Gemisch von drei Hydroperoxyden. Dabei entsteht zunächst in stereoselektiver Reaktion als einziges Produkt 3ß-Acetoxy-7α-hydroperoxy-$\Delta^{8(14)}$-cholesten (2), dessen Struktur durch Reduktion und anschliessende Acetylierung zum bekannten 3ß.7α-Diacetoxy-$\Delta^{8(14)}$-cholesten (6) gesichert werden konnte.

Das Hydroperoxyd (2) wird unter den Bedingungen der photosensibilisierten O_2-Übertragung mit etwa gleicher Reaktionsgeschwindigkeit wie das Ausgangsmaterial (1) hydroperoxydiert zu zwei Bishydroperoxyden (3) (Nebenprodukt) und (4) (Hauptprodukt), denen die Strukturen 3ß-Acetoxy-7α.8ß-dihydroperoxy-Δ^{14}-cholesten (3) und 3ß-Acetoxy-7α.8α-dihydroperoxy-Δ^{14}-cholesten (4) zugeschrieben werden aufgrund der in Tafel 2 aufgeführten Umwandlungen, ferner aufgrund des Verhaltens ihrer Reduktionsprodukte gegenüber Perjodsäure und der Deutung von UV-, IR- und NMR-Spektren.

Die aus den Bishydroperoxyden (3) und (4) durch Reduktion und anschliessende Acetylierung erhältlichen Cholestentrioldiacetate (11) und (12) waren auch über die photosensibilisierte Hydroperoxydierung von 3ß.7α-Diacetoxy-$\Delta^{8(14)}$-cholesten (6) und nachfolgende Reduktion der entstandenen Hydroperoxyde (7) und (8) zugänglich. Während das über (2) erhaltene 3ß.7α-Diacetoxy-8ß-hydroxy-Δ^{14}-cholesten (11) nur Nebenprodukt von 3ß.7α-Diacetoxy-8α-hydroxy-Δ^{14}-cholesten (12) war, lag es hier in etwa gleicher Menge wie (12) vor, wahrscheinlich bedingt durch stärkere Abschirmung der Molekül-α-Seite durch die 7α-Acetoxygruppe im (6) gegenüber der 7α-OOH-Gruppe im (2).

Ausser dem bekannten (6) konnte nur das bisher noch nicht beschriebene 3ß.7α-Diacetoxy-8ß-hydroxy-Δ^{14}-cholesten (11) in befriedigender Reinheit präparativ dargestellt werden.

Die Untersuchungen wurden erschwert durch leichte Zersetzlichkeit der Hydroperoxyde und ihrer Reduktionsprodukte. Reproduzierbare Ergebnisse liessen sich nur durch schonende Aufarbeitung unter dünnschichtchromatographischer Kontrolle erzielen.


SeO2/HOAc
h.ν/Sens/O2
H2/Raney-Ni oder TPP
h.ν Sens O2
Ac2O
1. OsO4 2. Ac2O
OH⁻
in Lsg.
1. LiAlH4/Et2O 2. Ac2O
H⁺

Tafel 2

T 2.6 Literaturverzeichnis zu T 2

[1] S.J.Angyal u. R.J.Young, Glycol fission in rigid systems - The cholestane-3ß,6,7-triols - Existence of a cyclic intermediate, J.Amer.chem.Soc.81,5251 (1959)

[2] P.Bladon, H.B.Henbest u. G.W.Wood, Studies in the sterol group - Ultraviolet absorption spectra of ethylenic centres, J.chem.Soc.[London] 1952,2737

[3] W.Buser, γ-Cholestenon und epi-γ-Cholestenon, Helv.chim. Acta 30,1379 (1947)

[4] W.Eisfeld, Δ^5-Steroid-7α-hydroperoxyde und -7-ketone durch Allylumlagerung von Δ^6-Steroid-5α-hydroperoxyden, Diplomarbeit Göttingen 1959

[5] Elsevier's Encyclopaedia of Organic Chemistry, Vol.14, Suppl., Part II (1956)

[6] F.Feigl, Tüpfelanalyse Band 2, Akademische Verlagsges. Frankfurt a.M. (1960)

[7] L.F.Fieser u. M.Fieser, Steroids, Reinhold Publishing Corp. New York (1959)

[8] L.F.Fieser u. G.Ourisson, Cholesterol and companions - Oxydation of Δ^7-stenols with selenium dioxide, J.Amer.chem.Soc.75,4404 (1953)

[9] L.Horner u. W.Jurgeleit, Die Reduktion organischer Peroxyde mit tertiären Phosphinen, Liebigs Ann. Chem.591,138 (1955)

[10] R.N.Jones u. F.Herling, Characteristic group frequencies in the infrared spectra of steroids, J.org.Chem. 19,1252 (1954)

[11] O.A.Neumüller, Zur photosensibilisierten Autoxydation der Steroide, Diplomarbeit Göttingen 1957

[12] A.Rieche u. M.Schulz, Papierchromatographie organischer Peroxyde, Angew.Chem.70,694 (1958)

[13] G.O.Schenck, Aufgaben und Möglichkeiten der präparativen Strahlenchemie, Angew.Chem.69,579 (1957)

T 3 ZUR STEREOSELEKTIVITÄT DER PHOTOSENSIBILISIERTEN O_2-ÜBERTRAGUNG AUF STEROIDOLEFINE UND KONJUGIERTE HETEROANNULARE STEROIDDIENE

T 3.0 Vorbemerkung

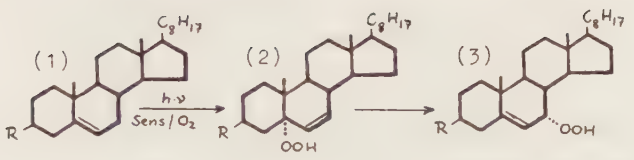
Die in diesem Kapitel beschriebenen Untersuchungen zur Stereoselektivität der photosensibilisierten O_2-Übertragung auf Steroid-monoolefine und -diene sind orientierender Art. Auf präparative Zielsetzungen musste verzichtet werden, da die verwendeten Substanzen mit wenigen Ausnahmen nur in sehr begrenzter Menge zur Verfügung standen.

Die Auswahl der Steroide wurde sowohl unter dem Gesichtspunkt eines möglichst umfassenden Überblicks als auch im Hinblick auf quantitative Untersuchungen von Nachbargruppeneffekten auf die Reaktivität von Steroiddoppelbindungen (Kapitel T 5) getroffen.

Die photosensibilisierten O_2-Übertragungen wurden unter den in Kapitel T 4 erläuterten Standardbedingungen (Steroideinwaagen von ca. 0,1 mMol, Pyridinlösung, Rose Bengale als Sensibilisator) durchgeführt. Die im folgenden angegebenen Halbwertskonzentrationen (β-Werte) als Masszahlen der Reaktivität sind ebenfalls Kapitel T 4 entnommen.

T 3.1 Δ^5-Steroide (Δ^5-Cholesten und substituierte Δ^5-Cholestene)

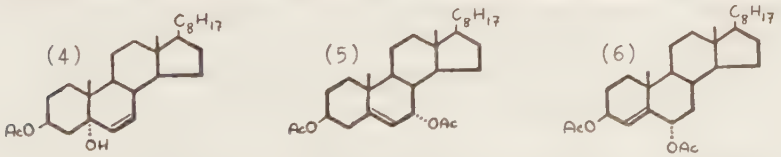
Cholesterin (1b) als Beispiel eines 3β-substituierten Δ^5-Cholestens besitzt vier zur Doppelbindung allylständige Wasserstoffe, deren Ablösung im Terminationsschritt der photosensibilisierten O_2-Übertragung zur Bildung von vier isomeren Hydroperoxyden führen kann. SCHENCK, GOLLNICK u. NEUMÜLLER [12] fanden in präparativen Ausbeuten bis zu 75 % jedoch nur ein Reaktionsprodukt, 3β-Hydroxy-5α-hydroperoxy-Δ^6-cholesten (2b). In Lösung lagert (2b) um zum allylisomeren 3β-Hydroxy-7α-hydroperoxy-Δ^5-cholesten (3b) [7,13].



(a): R = H
(b): R = OH
(c): R = OAc
(d): R = OBz
(e): R = OCH_3
(f): R = F
(g): R = Cl
(h): R = Br

Die Frage, ob neben (2b) weitere Hydroperoxyde gebildet werden, versuchte ich dsc zu klären. Cholesterin (1b) nimmt photosensibilisiert etwa 1,1 Mol O_2 auf. Im DSC der frischen Photooxydationslösung sind neben (2b) geringe Mengen nichtperoxydischer Produkte und Spuren von drei peroxydischen Substanzen zu erkennen. Vergleichsversuche zeigen, dass die Spurenperoxyde aus (2b) unter photosensibilisierenden Bedingungen entstehen und die übrigen Komponenten nach DSC auch durch Dunkeloxydation einer Cholesterinlösung gebildet werden.

Zur genaueren Produktanalyse trennte ich eine mit Raney-Ni in Pyridin hydrierte Photooxydationslösung nach Acetylierung säulenchromatographisch auf. Ich erhielt 3ß-Acetoxy-5α-hydroxy-Δ^6-cholesten (4) (ca.60 %), 3ß.7α-Diacetoxy-Δ^5-cholesten (5) (ca.30 %) und 3ß.6α-Diacetoxy-Δ^4-cholesten (6) (ca.2 %). Während (4) aus (2b) und (5) aus (3b) oder allylumgelagertem (4) stammt ((5) ist dsc nachweisbar in acetylierten Hydrierlösungen von gereinigtem (2b)), könnte (6) das acetylierte Reduktionsprodukt eines durch photosensibilisierte O_2-Übertragung entstandenen Δ^4-Cholesten-6α-hydroperoxyds sein. (6) war jedoch auch aus einer unter Lichtausschluss oxydierten Cholesterinlösung in Spuren isolierbar (vgl.[2]).



Diese Befunde zeigen, dass aus Cholesterin (1b) durch photosensibilisierte Hydroperoxydierung praktisch ausschliesslich (2b) neben geringen Mengen an Autoxydationsprodukten gebildet wird.

Aus Cholesterinacetat (1c) entsteht photosensibilisiert unter Aufnahme von ca. 1,0 Mol O_2 (vgl.Abb.2.1) das Hydroperoxyd (2c), das in Lösung allylumlagert zum (3c). Beide Hydroperoxyde wurden von mir bereits früher [3] präparativ dargestellt. Im DSC der Photooxydationslösung von (1c) ist neben (2c) nur (3c) in geringen Mengen zu erkennen (Allylumlagerung findet bereits während der Photooxydation statt, die langsamer (ß=2,4 Mol|l) verläuft als beim Cholesterin (ß=1,18 Mol|l)). Die Umlagerung (2c) -> (3c) lässt sich nicht nur dsc, sondern auch polarimetrisch verfolgen: Die optische Drehung der Lösung ändert sich dabei in negativer Richtung ((2c): $[\alpha]_D$+6°, (3c): $[\alpha]_D$-123° [3]).

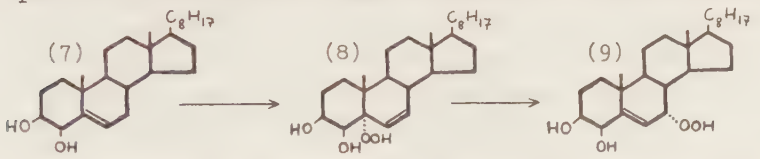
In Übereinstimmung mit den beim (1b) und (1c) beschriebenen Befunden verläuft die photosensibilisierte O_2-Übertragung auf Δ^5-Cholesten (1a) und auf weitere 3ß-substituierte Δ^5-Cholestene ((1d) bis (1h)) stereoselektiv unter Aufnahme von ca 1,0 Mol O_2 zu jeweils nur einem dsc nachweisbaren Hydroperoxyd ((2a), (2d) bis (2h)), das beim Stehenlassen der Photooxydationslösungen jeweils in ein etwas polareres Hydroperoxyd ((3a), (3d) - (3h)) umlagert (DSC) unter gleichzeitiger Änderung der optischen Drehung in negativer Richtung (qualitativ verfolgt).

3ß.4ß-Dihydroxy-Δ^5-cholesten (7) nimmt photosensibilisiert sehr langsam (ß=20,9) ca. 1 Mol O_2 auf unter Bildung eines dsc nachweisbaren Hydroperoxyds*, dem ich in Analogie zum Cholesterinperoxyd (2b) die Struktur (8) zuschreibe. Beim Stehenlassen der Photooxydationslösung findet auch hier Mutarotation in negativer Richtung statt, die auf Allylumlagerung von (8) hindeutet. Dsc ist jedoch kein neuer peroxydischer Fleck nachweisbar. Es ist anzunehmen, dass das vermutete Allylumlagerungsprodukt (9) den gleichen R_f-Wert wie

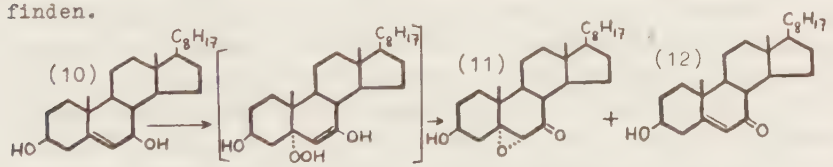
---

* Als Hydroperoxyde werden im folgenden nur solche Verbindungen bezeichnet, die einerseits im DSC peroxydische Reaktion (Rotfärbung mit p-Dimethylamino-anilin [10]) geben, und die sich andererseits in Lösung glatt mit Triphenylphosphin bei Raumtemperatur reduzieren lassen [6] zu (im DSC) nichtperoxydischen Verbindungen.

(8) besitzt (schon (2b) mit nur einer OH-Gruppe ist im R_f-Wert kaum von seinem Allylisomeren (3b) unterscheidbar).

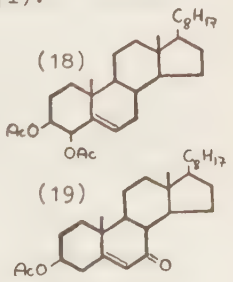


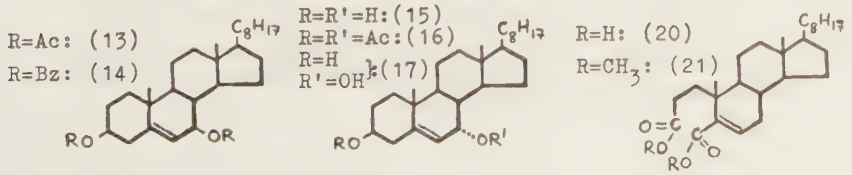
Der Verlauf der photosensibilisierten O_2-Übertragung auf 3ß.7ß-Dihydroxy-Δ^5-cholesten (10) ist bereits von NICKON u. MENDELSON [9] aufgeklärt worden: In stereoselektiver Reaktion entsteht über ein instabiles, nicht gefasstes Hydroperoxyd das Epoxy-keton (11) und als Nebenprodukt 3ß-Hydroxy-7-oxo-Δ^5-cholesten (12). Die Angaben der amerikanischen Autoren liessen sich durch eigene Versuche, die zur Bestimmung der für Kapitel T 5 benötigten ß-Werte durchgeführt wurden, weitgehend bestätigen: (10) nimmt ca. 1 Mol O_2 auf (ß=10,4 Mol|l). Dsc ist kein Peroxyd in der Photooxydationslösung nachweisbar. Neben (11) konnte ich (12) allerdings nur in Spuren finden.



Die folgenden Δ^5-Cholestene nahmen photosensibilisiert keine messbare Menge Sauerstoff auf (ß>200 Mol|l):

3ß.7ß-Diacetoxy-Δ^5-cholesten (13) (vgl.[9])
3ß.7ß-Dibenzoyloxy-Δ^5-cholesten (14)
3ß.7α-Dihydroxy-Δ^5-cholesten (15) (vgl.[9])
3ß.7α-Diacetoxy-Δ^5-cholesten (16) (vgl.[9])
3ß-Hydroxy-7α-hydroperoxy-Δ^5-cholesten (17)
3ß.4ß-Diacetoxy-Δ^5-cholesten (18)
3ß-Acetoxy-7-oxo-Δ^5-cholesten (19)
Diels-säure (20) und ihr Dimethylester (21)





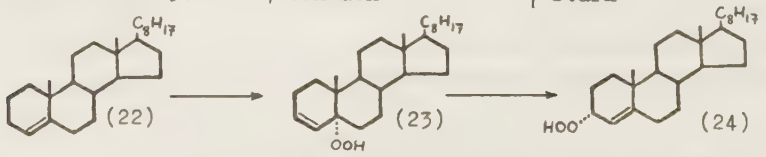
Sie blieben während einstündiger Belichtung unverändert (DSC). Die Stabilität dieser substituierten Δ^5-Cholestene gegenüber photosensibilisierter Hydroperoxydierung ist in den Fällen (15), (16), (17) und (19) durch das Fehlen des zur Reaktion benötigten 7α-Wasserstoffs erklärbar, in den übrigen Beispielen, in denen das 7α-H zur Verfügung steht, auf Nachbargruppeneffekte (vgl.T 5) zurückzuführen.

T 3.2 Δ^4-Steroide (Δ^4-Cholesten und substituierte Δ^4-Cholestene)

Δ^5-Cholesten (1a) reagiert unter photosensibilisierenden Bedingungen mit ß=0,77 Mol|l stereoselektiv unter Bildung des Hydroperoxyds (2a), das in Lösung allylumlagert zum (3a) (T 3.1). Δ^4-Cholesten (22) nimmt mit etwa gleichgrossem ß-Wert (0,83 Mol|l) ca. 1,0 Mol O_2 auf, wobei ebenfalls nur ein Hydroperoxyd entsteht (DSC), das analog zu (2a) in ein polareres Hydroperoxyd umlagert.

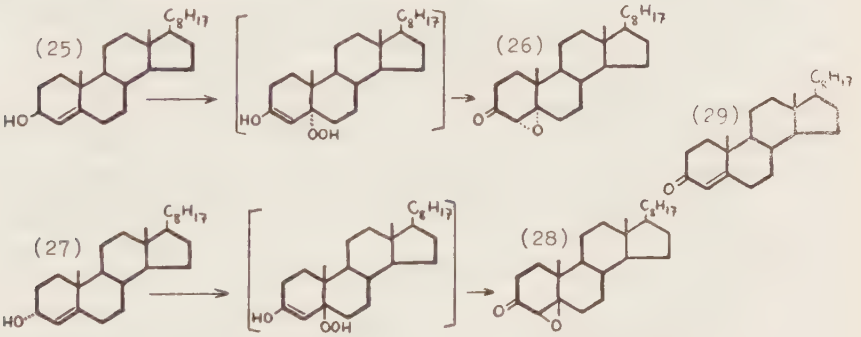
Da sich Δ^4- und Δ^5-Cholesten in Bezug auf die Ringe A und B wie Bild und Spiegelbild verhalten (Spiegelebene: C-19, C-10, C-5; vgl.[5]), sollte das aus Δ^4-Cholesten (22) gebildete Hydroperoxyd die zu (2a) spiegelbildliche Struktur (23) und das Umlagerungsprodukt die Struktur (24) besitzen, zumal die bei der Photooxydation und bei der Allylumlagerung qualitativ* verfolgten Rotationsänderungen ebenfalls spiegelbildlich, d.h. mit umgekehrten Vorzeichen verlaufen:

	$[\alpha]_D$ (in Chlf.)	Rotation der Photooxydationslösung nach der Belichtung	nach 2 Tagen
Δ^4-Cholesten	+73°	schwach +	stark +
Δ^5-Cholesten	-56°	schwach -	stark -



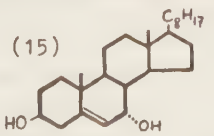
* Wegen Färbung der Lösungen durch Rose Bengale war eine exakte Messung nicht möglich

Aus 3ß-Hydroxy-Δ^4-cholesten (25) entsteht durch photosensibilisierte O_2-Übertragung stereoselektiv über ein nicht gefasstes Hydroperoxyd das Epoxy-keton (26), aus 3α-Hydroxy-Δ^4-cholesten (27) das isomere Epoxy-keton (28) (NICKON u. MENDELSON [9]). In beiden Fällen isolierten die Autoren 3-Oxo-Δ^4-cholesten (29) als Nebenprodukt.



Wegen der für Kapitel T 5 benötigten Halbwertskonzentrationen arbeitete ich die Versuche nach. (25) reagierte schneller (ß=3,22 Mol/l) als (27) (ß≈5). In den Photooxydationslösungen, die etwa 1 Mol O_2 aufgenommen hatten, konnte ich dsc neben (26) bzw. (28) nur Spuren an (29) nachweisen.

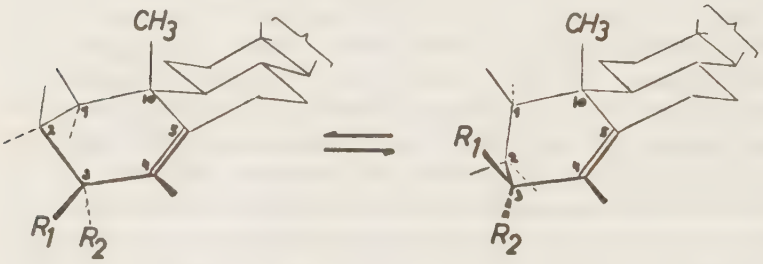
Die Reaktionsbereitschaft von (27) gegenüber ß-seitigem photooxydativem Angriff erscheint überraschend, da das quasi-spiegelbildisomere 3ß.7α-Dihydroxy-Δ^5-cholesten (15) keinen Sauerstoff aufnimmt, obwohl nach DREIDING-Stereomodellbetrachtung die ß-Seite im (15) nicht stärker abgeschirmt erscheint als im (27).



Geht man davon aus, dass ein äquatorialer Allylwasserstoff ungeeignet ist zur Ausbildung des zur Hydroperoxydierung notwendigen cyclischen Übergangszustandes (vgl.T 0.1), so ist verständlich, dass (15) nicht reagiert, da der zur Photooxydation verfügbare 7ß-Wasserstoff infolge des starren

Ring-B-Aufbaues in äquatorialer Position fixiert ist. Dagegen ist der 3ß-Wasserstoff im (27), der zur Bildung von (28) abgelöst wird, wegen der Flexibilität des Ringes A nicht auf die äquatoriale Konformation festgelegt: Ring A kann nach Stereomodellbetrachtung in Δ^4-Steroiden in zwei Halbsesselkonformationen (a) und (b) vorliegen (Abb.3.1). Während für Δ^4-Cholesten (22) und für 3ß-Hydroxy-Δ^4-cholesten (25) (a) die bevorzugte Konformation sein dürfte (geringere PITZER-Spannung), sollte (b) im Falle des 3α-Hydroxy-Δ^4-cholesten (27) weniger benachteiligt sein, da in dieser Konformation die 3α-OH-Gruppe die äquatoriale Lage einnimmt (nach ELIEL [4] ist äquatoriales OH im Cyclohexanring um 0,4 - 0,9 kcal|Mol energieärmer als axiales). In (b) besitzt das 3ß-H axiale Konformation und ist daher einem ß-seitigen photooxydativen Angriff zugänglich.

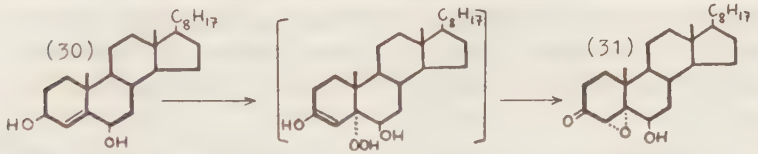
Abbildung 3.1: Konformere Δ^4-Steroide



(a) (b)

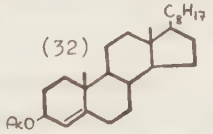
$R_1 = R_2 = H$: Δ^4-Cholesten (22)
$R_1 = OH$, $R_2 = H$: 3ß-Hydroxy-Δ^4-cholesten (25)
$R_1 = H$, $R_2 = OH$: 3α-Hydroxy-Δ^4-cholesten (27)

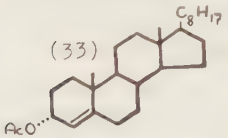
3ß.6ß-Dihydroxy-Δ^4-cholesten (30) erwies sich ebenfalls als photooxydierbar (ß=92 Mol|l). In der Photooxydationslösung liess sich eine Substanz nachweisen, die nicht peroxydisch reagierte. In Analogie zum Verlauf der photosensibilisierten O_2-Übertragung auf 3ß-Hydroxy-Δ^4-cholesten (25) sollte 3-Oxo-4α.5α-oxido-6ß-hydroxy-cholestan (31) entstanden sein.

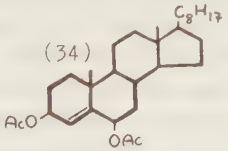


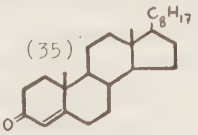
Folgende Δ^4-Cholestene nahmen unter den Bedingungen der photosensibilisierten O_2-Übertragung keine messbare Menge Sauerstoff auf:

3ß-Acetoxy-Δ^4-cholesten (32) (vgl.[9])
3α-Acetoxy-Δ^4-cholesten (33) (vgl.[9])
3ß.6ß-Diacetoxy-Δ^4-cholesten (34)
3-Oxo-Δ^4-cholesten (35) = (29) (vgl.[7a])







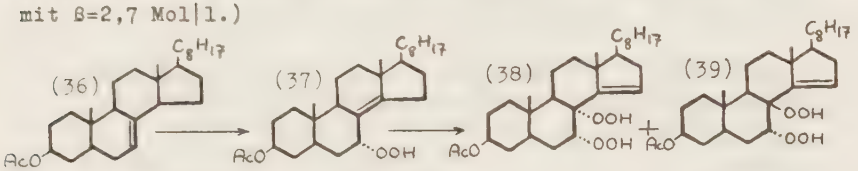


Nach DSC waren die Substanzen nach einstündiger Belichtung unverändert geblieben.

Die Stabilität dieser Δ^4-Cholestene ist auf Nachbargruppeneffekte (siehe T 5) bzw. bei (35) auch auf das Fehlen eines Wasserstoffs in 3-Position zurückzuführen.

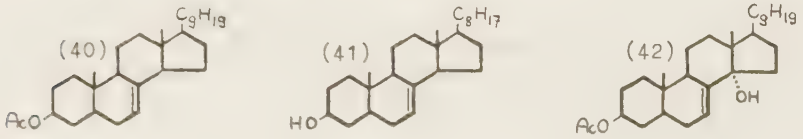
T 3.3 Δ^7-Steroide (Substituierte Δ^7-Cholestene und -Ergostene)

Die in Kapitel T 2 eingehend untersuchte photosensibilisierte O_2-Übertragung auf 3ß-Acetoxy-Δ^7-cholesten (36) führt unter Aufnahme von insgesamt 2 Mol O_2 über das zunächst stereoselektiv mit ß=1,9 Mol|l gebildete Mono-hydroperoxyd (37) zu zwei Bis-hydroperoxyden (38) und (39). Den ß-Wert für die zweite Reaktionsstufe konnte ich nicht bestimmen, da (37) nicht präparativ zugänglich war. (Das mit (37) vergleichbare 3ß-Acetoxy-7α-hydroxy-$\Delta^{8(14)}$-ergosten reagiert mit ß=2,7 Mol|l.)



Als tetrasubstituiertes Olefin sollte (37) photosensibilisiert wesentlich schneller O_2 aufnehmen als das trisubstituierte Olefin (36) (vgl.T.0), würde nicht die 8(14)-Doppelbindung in ihrer Reaktivität durch den induktiven und in ihrer Zugänglichkeit durch den sterischen Effekt der 7α-OOH-Gruppe beeinträchtigt (siehe T 3.5).

Für 3ß-Acetoxy-Δ^7-ergosten (40) fand ich den gleichen ß-Wert wie für (36): ß=1,9 Mol|l. 3ß-Hydroxy-Δ^7-cholesten (41) reagierte wie (36) und (40) unter Aufnahme von insgesamt 2 Mol O_2 mit ß=1,8 Mol|l. 3ß-Acetoxy-14α-hydroxy-Δ^7-ergosten (42) dagegen erwies sich als stabil gegen photooxydativen Angriff (ß>200 Mol|l): Der zur Reaktion benötigte 14α-Wasserstoff fehlt.

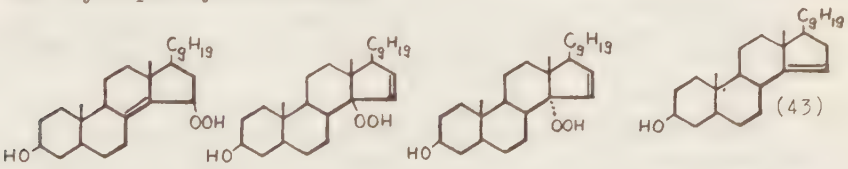


T 3.4 Δ^{14}-Steroide (3ß-Hydroxy- und 3ß-Acetoxy-Δ^{14}-ergosten)

3ß-Hydroxy-Δ^{14}-ergosten (43) nahm photosensibilisiert etwa 2 Mol O_2 auf. Die O_2-Verbrauchskurve zeigte keinen Knick. Nach DSC entstand zunächst nur ein Hydroperoxyd (44) (R_f=0,56 im System Cyclohexan-Essigester 1:1), später wurde ein zweites, wesentlich polareres und ebenfalls hydroperoxydisches Produkt (45) (R_f=0,19) sichtbar. Mit fortschreitender Reaktion wurde der (45)-Fleck zunehmend grösser, während der Fleck von (44) stets klein blieb. Mit Beendigung der O_2-Aufnahme verschwanden die Flecke von (43) (R_f=0,68) und (44). In der Photooxydationslösung befanden sich nach DSC neben (45) nichtperoxydische Nebenkomponenten (Zersetzungsprodukte), deren Menge beim Stehenlassen der Lösung auf Kosten von (45) zunahm.

Diese Befunde sprechen dafür, dass (43) ähnlich wie 3ß-Acetoxy-Δ^7-cholesten (36) (T 3.3) zunächst ein Monohydroperoxyd (44) bildet, das mit etwa gleicher Reaktionsgeschwindigkeit weiteroxydiert wird zu einem Bis-hydroperoxyd (45).

Aus (43) können unter Verwendung der drei zur Doppelbindung allylständigen Wasserstoffe (8ß-H: axial, 15ß-H: quasi-axial, 15α-H: quasi-äquatorial) photosensibilisiert drei Hydroperoxyde entstehen:

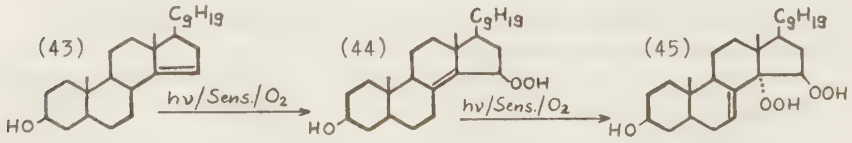


Unter diesen sollte jedoch nur das $\Delta^{8(14)}$-15ß-Hydroperoxyd (linkes Formelbild) in Analogie zum 3ß-Acetoxy-7α-hydroperoxy-$\Delta^{8(14)}$-cholesten (37) (T 3.3) reaktiv genug sein, um photosensibilisiert O_2 aufnehmen zu können unter Bildung eines Bis-hydroperoxyds (Allylhydroperoxyde mit disubstituierter Doppelbindung wie z.B. (2b) (T 3.1) sind stabil gegen Photooxydation). Deshalb ordne ich dem dsc nachgewiesenen (44) die Struktur des 3ß-Hydroxy-15ß-hydroperoxy-$\Delta^{8(14)}$-ergosten zu.

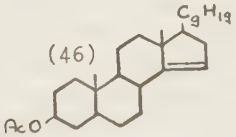
Die Bildung dieses Hydroperoxyds setzt einen ß-seitigen photooxydativen Angriff voraus, der infolge sterischer Abschirmung der Molekülоberseite erschwert sein sollte: Die für die Reaktion (43) -> (44) gefundene Halbwertskonzentration (ß=2,4 Mol|l) ist deutlich grösser als der ß-Wert für die Photooxydation (36) -> (37): ß=1,9 Mol|l (siehe T 3.3).

Das aus (44) durch photosensibilisierte O_2-Übertragung entstehende Bishydroperoxyd (45) dürfte in Analogie zur bevorzugten Bildung von 3ß-Hydroxy-14α-hydroperoxy-Δ^7-ergosten aus 3ß-Hydroxy-$\Delta^{8(14)}$-ergosten (siehe T 1) wahrscheinlich die Struktur des 3ß-Hydroxy-14α.15ß-dihydroperoxy-Δ^7-ergosten besitzen, zumal die 15ß-OOH-Gruppe im (44) einen α-seitigen Angriff sterisch nicht behindern würde.

Die Befunde und Überlegungen ergänzen sich widerspruchsfrei zu folgendem Bild: 3ß-Hydroxy-Δ^{14}-ergosten (43) wird unter den Bedingungen der photosensibilisierten O_2-Übertragung in einer ersten Stufe stereoselektiv zum 3ß-Hydroxy-15ß-hydroperoxy-$\Delta^{8(14)}$-ergosten (44) oxydiert, das in einer zweiten Stufe zu einem Bishydroperoxyd der wahrscheinlichen Struktur 3ß-Hydroxy-14α.15ß-dihydroperoxy-Δ^7-ergosten (45) weiterreagiert.

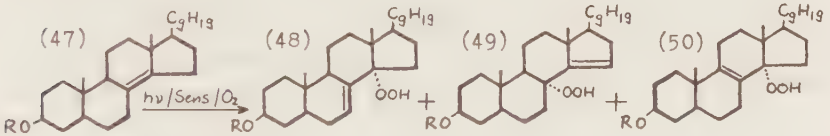


3ß-Acetoxy-Δ^{14}-ergosten (46) reagiert analog zum (43) unter Aufnahme von ca. 2 Mol O_2. Auch die dsc Befunde laufen parallel.

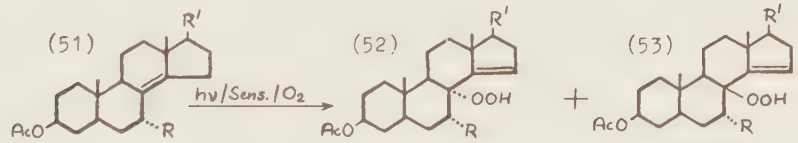


T 3.5 $\Delta^{8(14)}$-Steroide (Substituierte $\Delta^{8(14)}$-Cholestene und -Ergostene)

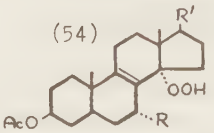
Die photosensibilisierte O_2-Übertragung auf 3ß-Hydroxy-$\Delta^{8(14)}$-ergosten (47a) bzw. auf das Acetat (47b), die in Kapitel T 1 eingehend untersucht worden ist, führt unter Aufnahme von 1,0 Mol O_2 (siehe Abb.3.2) in schneller Reaktion ($ß_{(47a)}$=0,015, $ß_{(47b)}$=0,0165 Mol|l) zu drei Hydroperoxyden:



Auch die photosensibilisierte Hydroperoxydierung von 3ß.7α-Diacetoxy-$\Delta^{8(14)}$-cholesten (51a) ist bereits beschrieben (T 2.4) und ergibt unter Aufnahme von ca. 1 Mol O_2 zwei Hydroperoxyde (52a) und (53a) in ungefähr gleicher Ausbeute (geschätzt nach DSC). Durch die 7α-Acetoxygruppe wird dabei nicht nur die Reaktionsgeschwindigkeit von (51a) gegenüber (47) stark herabgesetzt (ß=13 Mol|l), sondern auch die Selektivität der Reaktion verändert.



R=OAc, R'=C_8H_{17}: (a)
R=OOH, R'=C_8H_{17}: (b)
R=OH, R'=C_9H_{19}: (c)
R=OAc, R'=C_9H_{19}: (d)



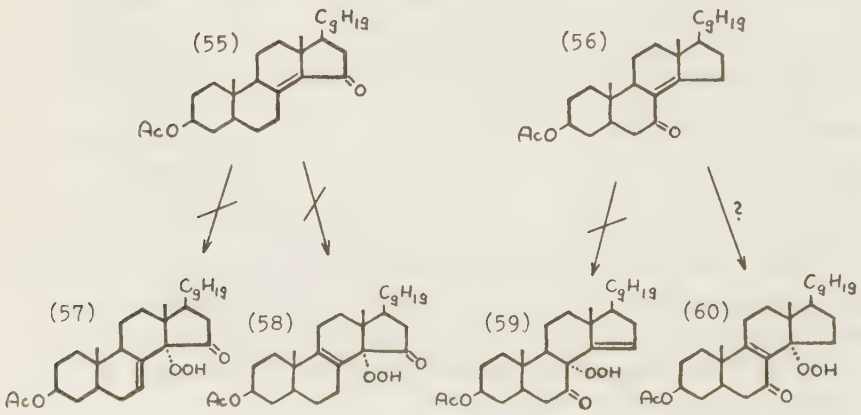
Aus 3ß-Acetoxy-7α-hydroperoxy-$\Delta^{8(14)}$-cholesten (51b) entstehen nach den in T 2.4 beschriebenen Untersuchungen die entsprechenden Hydroperoxyde (52b) und (53b). Das Ausbeutenverhältnis ist hier stark zugunsten von (52b) verschoben,

wahrscheinlich wegen der geringeren Abschirmung der Molekülunterseite durch die 7α-OOH-Gruppe gegenüber der 7α-Acetoxygruppe im (51a). Da (51b) nicht präparativ zugänglich war, konnte ich keinen ß-Wert bestimmen. Das mit (51b) vergleichbare (51c) reagiert mit ß=2,7 Mol|l. Das Diacetat (51d), das sich von (51a) nur in der Steroidseitenkette unterscheidet, zeigt die gleiche Reaktionsfähigkeit wie (51a): ß=13 Mol|l.

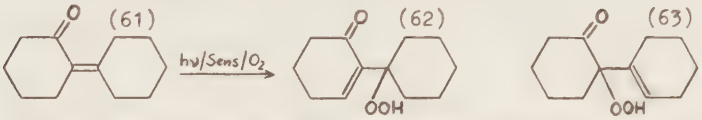
Bei der Photooxydation von (51a-d) wurden zwar nur jeweils zwei Produkte (52a-d) und (53a-d) gefunden, aber es kann nicht mit Sicherheit ausgeschlossen werden, dass (in Analogie zur Bildung von (50) aus (47)) auch das dritte mögliche Isomere (54) in Spuren entstand.

3ß-Acetoxy-15-oxo-$\Delta^{8(14)}$-ergosten (55) nahm auch bei längerer Belichtung photosensibilisiert keinen Sauerstoff auf (ß>200 Mol|l). Nach DSC blieb die Substanz unverändert. Hingegen reagierte das isomere 7-Keton (56) mit ß=2,3 Mol|l unter Aufnahme von ca. 1 Mol O_2. Nach DSC entstand ein peroxydisches Produkt. Sterische Faktoren können für diesen signifikanten Reaktivitätsunterschied nicht verantwortlich sein, da die 8(14)-Doppelbindung in beiden Verbindungen mindestens ebenso leicht zugänglich ist wie im (47).

Theoretisch können aus (55) die Hydroperoxyde (57) und (58) und aus (56) die Hydroperoxyde (59) und (60) entstehen.

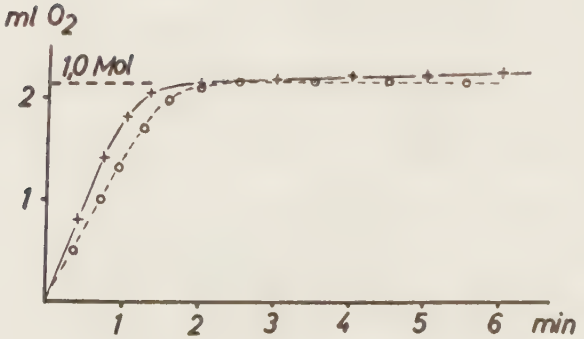


Im (57), (58) und (59) ist die Konjugation der Doppelbindung zur Ketogruppe aufgehoben, im (60) dagegen nicht. Die Reaktionsbereitschaft von (56) lässt vermuten, dass die Erhaltung der C=C-C=O-Struktur die entscheidende Voraussetzung für den Ablauf der photosensibilisierten Hydroperoxydierung darstellt. Diese Vermutung wird unterstützt durch Untersuchungen am Cyclohexyliden-cyclohexan-2-on (61). SCHULTE-ELTE [15] konnte auf dieses α.ß-ungesättigte Keton photosensibilisiert 1 Mol O_2 übertragen und erhielt in einer präparativen Ausbeute von 68 % als einziges Produkt das Hydroperoxyd (62), dessen Doppelbindung in Konjugation zur Ketogruppe steht. Hinweise auf das Entstehen eines isomeren Hydroperoxyds der Struktur (63) waren bei [15] nicht zu finden.



In Übereinstimmung damit stehen die Befunde, dass z.B. Mesityloxyd (64) [15], Diels-säure (20) und ihr Dimethylester (21) (eigene Versuche, siehe T 3.1) photosensibilisiert keinen Sauerstoff aufnehmen, da im Terminationsschritt die Doppelbindung aus der Konjugation verschoben werden müsste.

Abbildung 3.2: O_2-Aufnahmekurven tetrasubstituierter Steroid-olefine unter Standardbedingungen (siehe T 4 . [A] = 0,030 Mol|l)



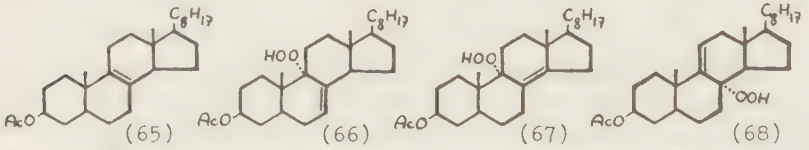
--o---o--: 3ß-Acetoxy-$\Delta^{8(14)}$-ergosten (40 mg)

—+——+—: 3ß-Acetoxy-Δ^{8}-cholesten (39 mg)

T 3.6 Δ^8-Steroid (3ß-Acetoxy-Δ^8-cholesten)

3ß-Acetoxy-Δ^8-cholesten* (65) nahm photosensibilisiert ca. 1,2 Mol O_2 auf. Nach Verbrauch von 1,0 Mol O_2 trat in der O_2-Verbrauchskurve ein Knick auf (siehe Abb.3.2). (65) ist mit ß=0,009 Mol|l deutlich reaktiver als 3ß-Acetoxy-$\Delta^{8(14)}$-ergosten mit ß=0,0165 Mol|l.

Da (65) fünf zur Doppelbindung allylständige Wasserstoffe (in 7α, 7ß-, 11α-, 11ß- und 14α-Position) besitzt, können fünf Hydroperoxyde entstehen. Ein ß-seitiger photooxydativer Angriff ist wegen der starken Abschirmung der Doppelbindung durch die ß-ständigen Methylgruppen an C-10 und C-13 sehr unwahrscheinlich. Die α-seitigen Allylwasserstoffe stehen günstig zur Ausbildung eines cyclischen Übergangszustandes, so dass die Bildung der drei Hydroperoxyde (66), (67) und (68) möglich erscheint.



(65) (66) (67) (68)

Das Hydroperoxyd (67) sollte aufgrund seiner tetrasubstituierten Doppelbindung zur weiteren photosensibilisierten O_2-Aufnahme befähigt sein (vgl.(37) in T 3.3). Da die Photooxydationslösung** von (65) insgesamt 1,2 Mol verbrauchte, sollte (67) aus (65) in etwa 20-prozentiger Ausbeute entstanden und anschliessend in einer zweiten Stufe zu einem oder zu mehreren Bishydroperoxyden oxydiert worden sein.

Da nach DREIDING-Modellbetrachtung im (65) das 7α-H stärker aus der Doppelbindungsebene (ca.1,0 Å) herausgedreht ist als das 11α-H (0,8-0,9 Å) und daher günstiger für den cyclischen Ablauf der Hydroperoxydierung steht*** (vgl.T 0.1), ist zu erwarten, dass (66) bevorzugt vor (68) gebildet wird.

---

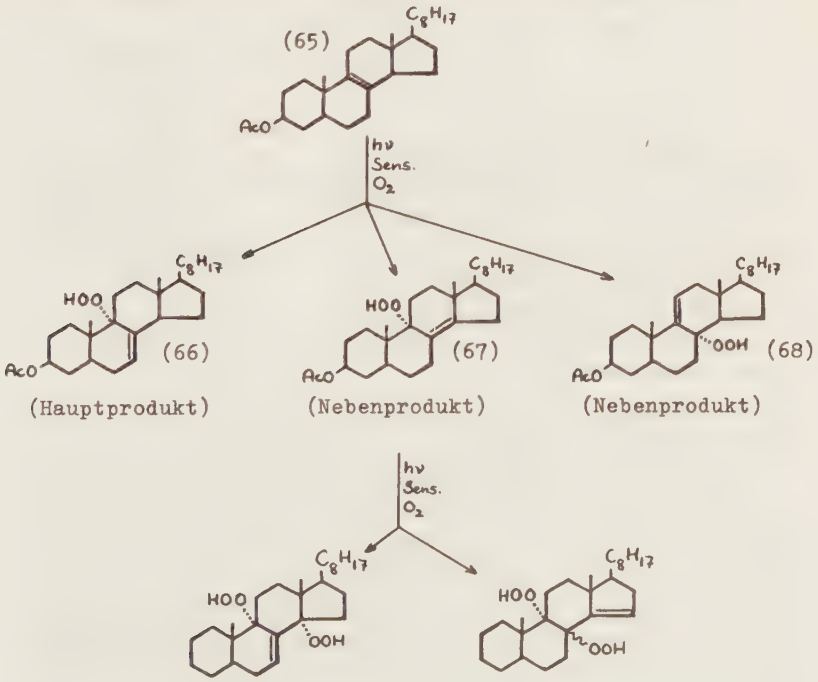
* Für die Überlassung einer Probe Zymostenolacetat bin ich Herrn Prof. O. Jeger, Zürich, sehr zu Dank verpflichtet.

** Da insgesamt nur 50 mg Substanz zur Verfügung standen, konnte nur ein Versuch durchgeführt werden.

***Das "quasi-axiale" (!) 11ß-H ist nach Modellbetrachtung hierfür weniger geeignet.

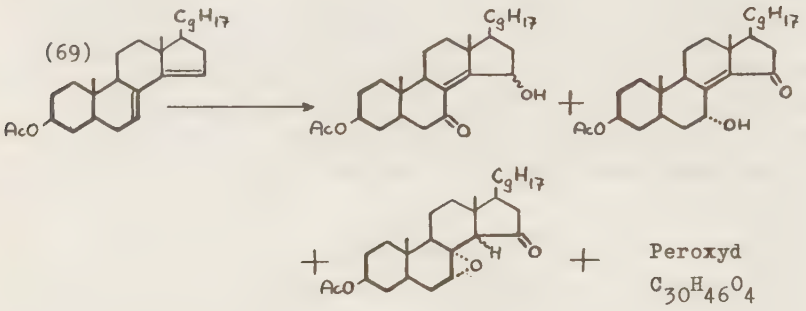
Im DSC der Photooxydationslösung von (65), die 1,2 Mol O_2 aufgenommen hatte, waren vier hydroperoxydische Komponenten erkennbar: ein Hauptprodukt (R_f=0,34 im System Cyclohexan-Essigester 9:1) und drei schwache Nebenprodukte (R_f=0,30, 0,18 und 0,10). (65) (R_f=0,65) war nicht mehr nachweisbar. Die Substanzen liessen sich mit Triphenylphosphin glatt zu nichtperoxydischen Produkten mit kleineren R_f-Werten reduzieren.

Aus den oben aufgeführten Gründen ordne ich dem Hauptprodukt die Struktur (66) und dem in der Polarität ähnlichen Nebenprodukt (R_f=0,30) die Struktur (68) zu. Die beiden schwachen, polaren Komponenten (R_f=0,18 und 0,10) sollten aus (67) hervorgegangene Bishydroperoxyde sein, die die im Schema angegebenen Strukturen besitzen können.

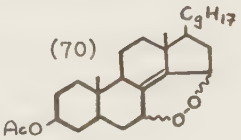


T 3.7 $\Delta^{7.14}$-Steroide (3ß-Acetoxy-$\Delta^{7.14.22}$-ergostatrien und -$\Delta^{7.14}$-ergostadien)

BARTON u. LAWS [1] untersuchten bereits die photosensibilisierte O_2-Übertragung auf 3ß-Acetoxy-$\Delta^{7.14.22}$-ergostatrien (69). Sie erhielten ein Gemisch, das sich chromatographisch in vier isomere Oxydationsprodukte der Zusammensetzung $C_{30}H_{46}O_4$ auftrennen liess:



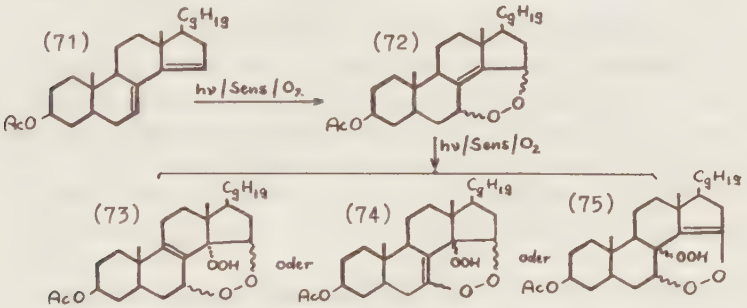
Ob das unbekannte Peroxyd das primär entstandene Produkt war und die Struktur (70) besass, konnten BARTON u. LAWS [1] nicht beweisen.



3ß-Acetoxy-$\Delta^{7.14}$-ergostadien (71), das sich von (69) nur durch das Fehlen der Seitenketten-doppelbindung unterscheidet, nimmt photosensibilisiert etwas mehr als 2 Mol O_2 auf. Das erste Mol wird mit einem ß-Wert von 0,008 Mol|l verbraucht, das zweite Mol wird langsamer aufgenommen, so dass die O_2-Aufnahmekurve (Abb.3.3) einen Knick aufweist. Im DSC tritt zunächst nur eine peroxydisch reagierende Substanz auf, die bei Verbrauch des zweiten Mol O_2 in eine polarere, ebenfalls peroxydisch reagierende Substanz übergeht. Das erste, unpolare Peroxyd lässt sich mit Triphenylphosphin in der Kälte nicht reduzieren. Es verhält sich damit analog zum Ergosterinperoxyd (dsc nachgewiesen) und anderen Dialkylperoxyden (HORNER u. JURGELEIT [6]), die ebenfalls nicht mit Triphenylphosphin bei Raumtemperatur reagieren. Hieraus und aus dem kleinen

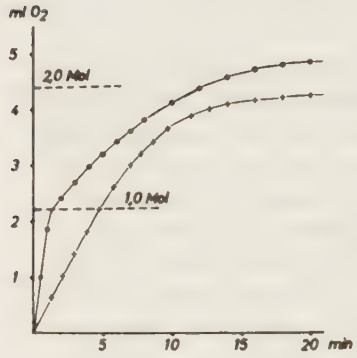
ß-Wert, der typisch ist für die photosensibilisierte 1.4-Addition von O_2 an cisoide Diene [11,12] (bzw. für die Hydroperoxydierung von tetrasubstituierten Olefinen), kann geschlossen werden, dass das erste Produkt der O_2-Übertragung auf (71) das 1.2-Dioxen (72) ist.

Das polarere Peroxyd, das offensichtlich aus (72) durch Aufnahme eines weiteren Mol O_2 entsteht, wird nach Triphenylphosphinreduktion erneut polarer, bleibt jedoch peroxydisch. Diese Befunde können nur dahingehend erklärt werden, dass im (72) die tetrasubstituierte 8(14)-Doppelbindung noch reaktionsfähig genug ist, um photosensibilisiert oxydiert zu werden. Die OOH-Gruppe des entstandenen Hydroperoxyperoxyds (mögliche Struktur: (73), (74) oder (75)) ist mit Triphenylphosphin in der Kälte reduzierbar, die Peroxydbrücke dagegen nicht. Das polare Peroxyd ist in Lösung wenig haltbar. Es zersetzt sich zu einer Vielzahl nichtidentifizierter Verbindungen.



Die von meinen Befunden abweichenden Ergebnisse von BARTON u. LAWS [1] sind darauf zurückzuführen, dass die Autoren denkbar ungünstige experimentelle Bedingungen wählten: Die Akzeptorkonzentration war um den Faktor 5-10, die Quantenstromdichte um den Faktor 100-500 und die Sensibilisatorkonzentration um den Faktor 7 kleiner als in meinen Versuchen, ausserdem wurde der O_2-Verbrauch nicht gemessen. So isolierten BARTON u. LAWS nach 12-stündiger Belichtung Substanzen, die 1 O_2 mehr enthielten als (69). In meinen Versuchen nahm (71) das 1. Mol O_2 innerhalb von 1 Min. und das 2. Mol O_2 innerhalb von 10 Min. Belichtungszeit auf.

Abbildung 3.3: O_2-Aufnahmekurven heteroannularer Steroiddiene unter Standardbedingungen (siehe T 4. [A] = 0,030 Mol|l)



—o—o—: 3ß-Acetoxy-$\Delta^{7.14}$-ergostadien (40 mg)

—+—+—: 3ß-Acetoxy-$\Delta^{8.14}$-ergostadien (40 mg)

T 3.8 $\Delta^{8.14}$-Steroid (3ß-Acetoxy-$\Delta^{8.14}$-ergostadien)

BARTON u. LAWS schreiben wörtlich [1]:"We find that, of steroidal heteroannular dienes, only the cisoid 7:14-system reacts readily [3:5-, 7:9(11)-, and 8:14-dienes do not react]."

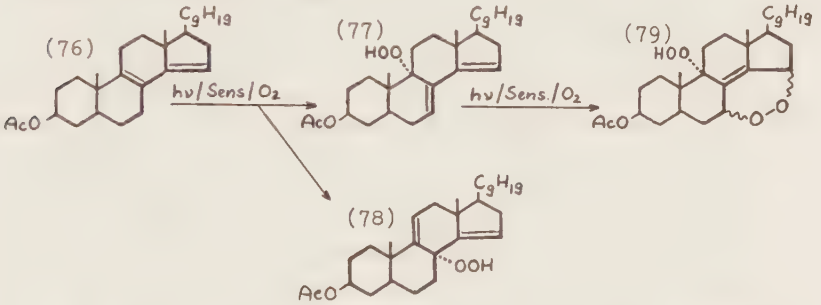
Meine Befunde stehen dem entgegen: 3ß-Acetoxy-$\Delta^{8.14}$-ergostadien (76) nimmt photosensibilisiert in glatter Reaktion etwa 1,9 Mol O_2 auf (Abb.3.3). Das 1. Mol wird mit einem ß-Wert von 0,10 Mol|l verbraucht.

Als transoides Dien hat (76) nicht die Möglichkeit, wie (71) unter 1.4-Addition von O_2 ein cyclisches Peroxyd zu bilden. Es ist auch unwahrscheinlich, dass die trisubstituierte 14-Doppelbindung reagiert, da sie wesentlich reaktionsträger als die tetrasubstituierte 8-Doppelbindung sein sollte (vgl.T 0.1) und da eine Verschiebung in die 15-Stellung (die hier einzig mögliche Reaktionsweise) beim vergleichbaren 3ß-Hydroxy-Δ^{14}-ergosten (43) nicht beobachtet wurde (T 3.4).

Die 8-Doppelbindung besitzt zwei zur photosensibilisierten Hydroperoxydierung geeignete Allylwasserstoffe (7α-H und 11α-H). Die zu erwartenden Reaktionsprodukte sind (77) und (78). Die Bildung von (77) sollte bevorzugt sein, da das

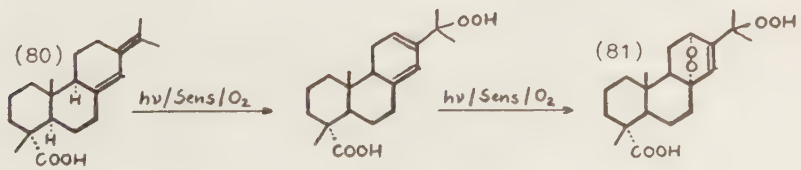
7α-H im (76) die sterisch günstigere (axiale) Position innehat (vgl. 3ß-Acetoxy-Δ^8-ergosten (65) unter T 3.6).

Das Hydroperoxyd (77) mit 7.14-Dienstruktur könnte dann unter 1.4-Addition des 2. Mol O_2 das Hydroperoxy-peroxyd der Struktur (79) bilden, während (78) nur sehr langsam angegriffen werden sollte.



Die dsc Ergebnisse sind mit dieser Erwartung vereinbar. In der Photooxydationslösung liegt als Hauptprodukt eine peroxydische Substanz vor, die durch Triphenylphosphin-reduktion in der Kälte zwar etwas polarer wird, aber peroxydisch bleibt. Ich nehme an, dass es sich um (79) mit reduzierbarer Hydroperoxydgruppe und stabiler Peroxydbrücke handelt. Daneben ist eine schwache, unpolarere, peroxydische Komponente erkennbar, die durch Triphenylphosphin glatt reduziert wird und deshalb als Hydroperoxyd (78) angesehen werden kann.

Der Verlauf der photosensibilisierten O_2-Übertragung auf (76) gleicht dem der Photooxydation von Neo-abietinsäure (80) (SCHULLER u. LAWRENCE [14]), die in zwei Stufen unter Aufnahme von insgesamt 1,78 Mol O_2 zum Hydroperoxy-peroxyd (81) führt:

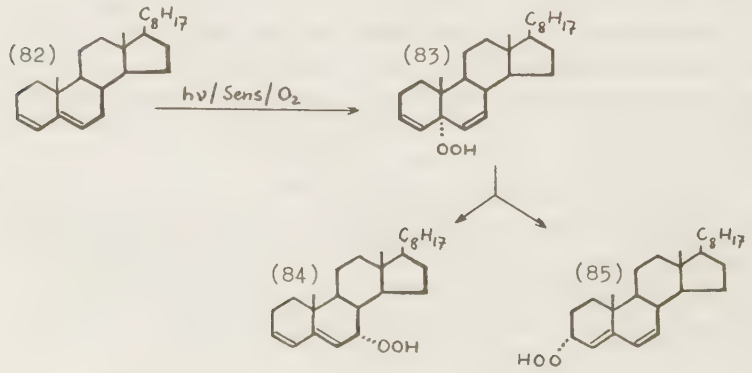


T 3.9 $\Delta^{3.5}$-Steroid ($\Delta^{3.5}$-Cholestadien)

Auch $\Delta^{3.5}$-Cholestadien (82), das als 3.5-Dien nach BARTON u. LAWS [1] kein O_2 aufnehmen soll, reagiert photosensibilisiert unter Verbrauch von ca. 1 Mol O_2 (ß=4,1 Mol|l).

Da disubstituierte Doppelbindungen wesentlich reaktionsträger gegenüber photosensibilisiertem Angriff sind als trisubstituierte ([11], vgl.T 0.1), sollte (82) in Analogie zu anderen Δ^5-Steroiden praktisch ausschliesslich das Hydroperoxyd (83) bilden. Entsprechend anderen Δ^6-5α-Hydroperoxyden [7,13] und 5α-Hydroperoxy-Δ^3-cholesten (23) (T 3.2) könnte (83) zu (84) oder/und (85) allylumlagern. Die Reaktion (83) -> (84) sollte mit einer Drehungsänderung in negativer, die Umlagerung (83) -> (85) dagegen mit einer Drehwertänderung in positiver Richtung einhergehen (vgl. (2a) und (23) unter T 3.2).

Die dsc Analyse zeigt, dass aus (82) nur ein Hydroperoxyd entsteht, das leicht mit Triphenylphosphin reduzierbar ist. Ich nehme an, dass es sich um (83) handelt. Beim Stehenlassen der Photooxydationslösung geht (83) in ein polareres, ebenfalls hydroperoxydisches Produkt über. Der optische Drehwert (qualitativ bei der Wellenlänge 436 mμ verfolgt) änderte sich dabei nur unwesentlich in positiver Richtung. Daraus kann geschlossen werden, dass aus (83) sowohl (84) als auch (85) in etwa gleicher Menge entstehen und dass sich beide Substanzen im R_f-Wert nicht unterscheiden.



T 3.10 Zusammenfassung

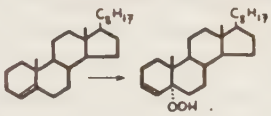
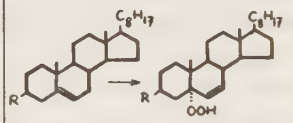
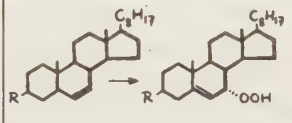
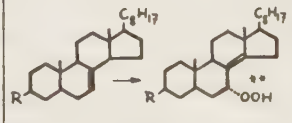
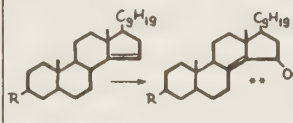
Der Verlauf der photosensibilisierten O_2-Übertragung auf Steroid-olefine mit einer tri- oder tetrasubstituierten Doppelbindung und auf heteroannulare Steroid-diene wurde an Verbindungen mit Cholestan- bzw. Ergostan-Grundgerüst untersucht. Zu den tabellarisch zusammengefassten Ergebnissen führten kinetische Messungen (O_2-Verbrauch, Halbwertskonzentration ß), die dünnschichtchromatographische und polarimetrische Analyse der Photooxydationslösungen sowie Stereomodellbetrachtungen und Analogien zu bereits eingehend untersuchten Beispielen. Für die aufgeführten Steroide mit 5-, 6-, 7- und 8(14)-Doppelbindung sind die Ergebnisse auch präparativ gesichert.

Tabelle 3.1 zeigt, dass die photosensibilisierte Hydroperoxydierung trisubstituierter Steroid-olefine (sowie der von NICKON u. BAGLI [8] untersuchten Δ^6-Steroide) stereoselektiv zu jeweils nur einem Hydroperoxyd führt. Die aus Δ^7- und aus Δ^{14}-Steroid gebildeten Hydroperoxyde mit 8(14)-Doppelbindung werden unter den Reaktionsbedingungen in einer zweiten Stufe zu Bis-hydroperoxyden weiteroxydiert. Erste und zweite Stufe der Hydroperoxydierung verlaufen mit vergleichbaren Geschwindigkeiten.

Die untersuchten $\Delta^{8(14)}$- und Δ^8-Steroide reagieren als Olefine mit tetrasubstituierter Doppelbindung (vgl.[11]) unter den Bedingungen der photosensibilisierten O_2-Übertragung zwar sehr rasch (kleine ß-Werte), aber wenig selektiv (Tabelle 3.2). Neben je einem Hauptprodukt werden in beiden Fällen zwei weitere Hydroperoxyde gebildet, von denen je eines aufgrund der tetrasubstituierten Doppelbindung in einer zweiten Stufe (die wesentlich langsamer verläuft als die erste) unter Bis-hydroperoxydbildung weiterreagiert.

Substituenten mit Heteroatomen in Homoallylstellung zur reagierenden Doppelbindung (untersucht an 3ß-substituiertem Δ^5-Cholesten) haben keinen Einfluss auf die Stereoselektivität der photosensibilisierten O_2-Übertragung. Sie setzen jedoch die Reaktivität der Doppelbindung herab (Tabelle 3.1)

Tabelle 3.1: Verlauf der photosensibilisierten O_2-Übertragung auf Steroidolefine mit einer di- oder trisubstituierten Doppelbindung

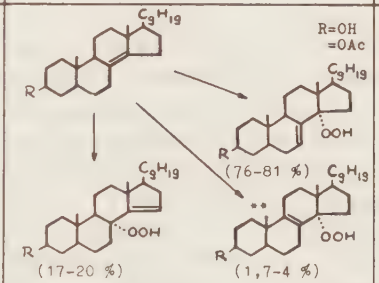
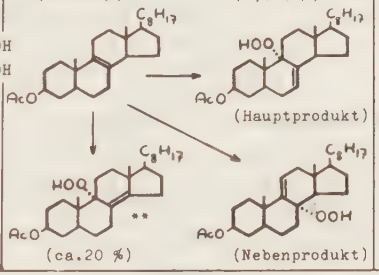
Lage der Doppelbdg.	Angriffsort d.O_2-Übertr.	Gebildetes Produkt	Untersuchte Beispiele	β* [Mol/l]	Literatur
Δ^4	C-5, 3α-H	Δ^3-5α-OOH		0,83	A
Δ^5	C-5, 7α-H	Δ^6-5α-OOH	 R=H =OH =OAc =OBz =OCH_3 =P =Cl =Br	0,77 1,18 2,4 2,8 1,50 3,36 4,05 4,57	A [12],A [3],A A A A A A
Δ^6	C-7, 5α-H	Δ^5-7α-OOH	 R=H =OH =OAc =OBz	- - - -	[8]
Δ^7	C-7, 14α-H	$\Delta^{8(14)}$-7α-OOH	 R=OH =OAc	1,80 1,9	A A
Δ^{14}	C-15, 8β-H	$\Delta^{8(14)}$-15β-OOH	 R=OH =OAc	2,40 2,5	A A

* Die Halbwertskonzentrationen (β) sind aus Kapitel T 4 übernommen

** Diese Verbindung wird unter den Reaktionsbedingungen etwa gleichschnell hydroperoxydiert wie das Ausgangsprodukt

A = diese Arbeit

Tabelle 3.2: Verlauf der photosensibilisierten O_2-Übertragung auf Steroidolefine mit einer tetrasubstituierten Doppelbindung

Lage der Doppelbdg.	Angriffsort d. O_2-Übertr.	Gebildetes Produkt	Untersuchte Beispiele	ß * [Mol/l]	Literatur
$\Delta^{8(14)}$	C-14, 7α-H	Δ^{7}-14α-OOH		0,015	A
	C-8, 15α-H	Δ^{14}-8α-OOH		0,0165	A
	C-14, 9α-H	Δ^{8}-14α-OOH			
Δ^{8}	C-9, 7α-H	Δ^{7}-9α-OOH		0,009	A
	C-9, 14α-H	$\Delta^{8(14)}$-9α-OOH			
	C-8, 11α-H	$\Delta^{9(11)}$-8α-OOH			

* Die Halbwertskonzentrationen (ß) sind Kapitel T 4 entnommen

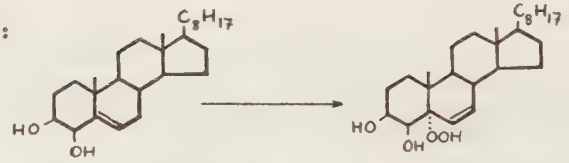
** Diese Verbindung wird unter den Reaktionsbedingungen hydroperoxydiert

A = diese Arbeit

Eine allylständige OH-, OOH- oder Acetoxy-gruppe setzt die Reaktivität einer Doppelbindung gegenüber photosensibilisierter O_2-Übertragung erheblich herab. Je nach Position des Allylsubstituenten lassen sich verschiedene Reaktionsweisen unterscheiden:

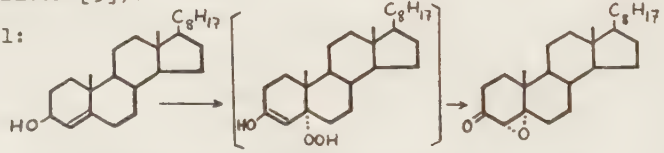
1.) Der Allylsubstituent und das im Terminationsschritt der O_2-Übertragung wandernde Allyl-H befinden sich an verschiedenen C-Atomen: Die Reaktion verläuft selektiv wie bei Abwesenheit des Substituenten.

Beispiel:



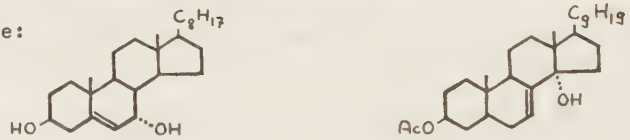
2.) Der Allylsubstituent (OH) und das im Terminationsschritt wandernde Allyl-H befinden sich am gleichen C-Atom: Die Selektivität der Reaktion bleibt erhalten; das gebildete Hydroperoxyd ist jedoch instabil und geht unter Abspaltung von H_2O in ein Epoxy-keton über (NICKON u. MENDELSON [9]).

Beispiel:



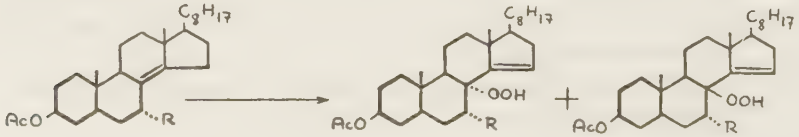
3.) Der Allylsubstituent nimmt die Position des einzigen, im Terminationsschritt ablösbaren Allyl-H ein: Es findet keine Reaktion statt. Andere Allyl-H werden nicht benutzt.

Beispiele:



4.) Der Substituent nimmt zwar den Platz eines reaktionsfähigen Allyl-H ein, doch sind noch weitere, zum cyclischen Terminationsschritt geeignete Wasserstoffe vorhanden: Die Produktverteilung wird sowohl durch die verbliebenen Reaktionsmöglichkeiten als auch durch Abschirmeffekte des Allylsubstituenten bestimmt.

Beispiele:

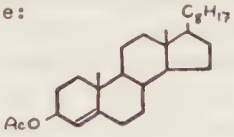


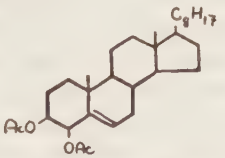
R = OOH: Hauptprodukt + Nebenprodukt

R = OAc: Hauptprodukt + Hauptprodukt

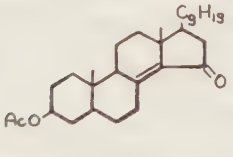
Trisubstituierte Doppelbindungen werden durch eine Allylacetoxygruppe so sehr desaktiviert, dass keine messbare O_2-Aufnahme stattfindet (ß>200 Mol|l).

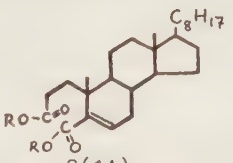
Beispiele:



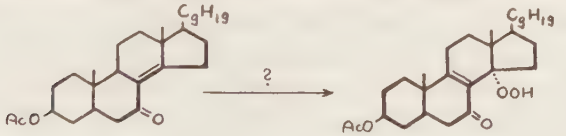


Folgende Steroid-olefine mit einer zur Doppelbindung benachbarten Ketogruppe nehmen unter den Bedingungen der photosensibilisierten O_2-Übertragung keinen Sauerstoff auf (ß>200 Mol|l), obwohl ein zur Terminationsreaktion geeigneter Allylwasserstoff vorhanden ist:





Dagegen bildet das untersuchte $\Delta^{8(14)}$-7-Keton photosensibilisiert unter O_2-Aufnahme ein peroxydisches Produkt:

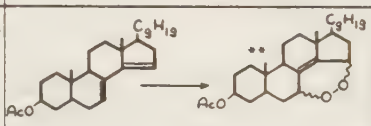
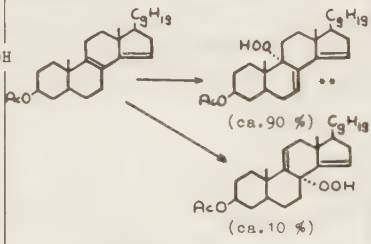
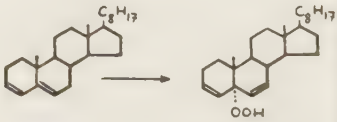


Es wird vermutet, dass die Reaktion in Analogie zur photosensibilisierten O_2-Übertragung auf Cyclohexyliden-cyclohexan-2-on (SCHULTE-ELTE [15]) zum Δ^{8}-14α-Hydroperoxyd führt und dass zum Ablauf der Reaktion die Erhaltung der Konjugation Voraussetzung ist.

Der Verlauf der photosensibilisierten O_2-Übertragung auf heteroannulare Steroid-diene ist in Tabelle 3.3 dargestellt. $\Delta^{7.14}$-Dien reagiert analog dem Ergosterin und anderen s-cis-Dienen (vgl.T 0.2) unter Bildung eines 1.2-Dioxens, dessen 8(14)-Doppelbindung in einer zweiten Stufe (die langsamer als die erste verläuft) unter O_2-Aufnahme photosensibilisiert hydroperoxydiert wird. Der Reaktionsverlauf beim

$\Delta^{8.14}$-Dien entspricht dem der photosensibilisierten O_2-Übertragung auf Neo-abietinsäure (SCHULLER u. LAWRENCE [14]): In der ersten Stufe wird die 8-Doppelbindung unter bevorzugter Verschiebung in die 7-Stellung angegriffen; das entstandene 9α-Hydroperoxyd mit $\Delta^{7.14}$-Dienstruktur reagiert in der zweiten Stufe photosensibilisiert unter 1.4-Addition von O_2 weiter. Die O_2-Übertragung auf $\Delta^{3.5}$-Dien führt wie bei Δ^5-Steroiden zur Bildung eines 5α-Hydroperoxyds.

Tabelle 3.3: Verlauf der photosensibilisierten O_2-Übertragung auf heteroannulare Steroid-1.3-diene (In Spalte 4 ist die wahrscheinlichste Konstitution der Reaktionsprodukte angegeben)

Lage der Doppelbdg.	Angriffsort d. O_2-Übertr.	Gebildetes Peroxyd	Untersuchte Beispiele	S* [Mol/l]	Literatur
$\Delta^{7.14}$	C-7, C-15	$\Delta^{8(14)}$-7.15-Peroxyd		0,008	A (vgl. [1])
$\Delta^{8.14}$	C-9, 7α-H C-8, 11α-H	Δ^{7}-9α-OOH $\Delta^{9(11)}$-8α-OOH		0,11	A
$\Delta^{3.5}$	C-5, 7α-H	Δ^{6}-5α-OOH		4,1	A

* Die Halbwertskonzentrationen (S) sind Kapitel T 4 entnommen

** Diese Verbindung wird unter den Reaktionsbedingungen weiteroxydiert

A = diese Arbeit

T 3.11 Literaturverzeichnis zu T 3

[1] D.H.R.Barton u. G.F.Laws, Some oxidation products of ergosta-7:14:22-triene-3ß-yl acetate (ergosterol B_3 acetate), J.chem.Soc.[London] 1954,52

[2] S.Bergström, On the oxidation of cholesterol and other unsaturated sterols in colloidal aqueous solution by molecular oxygen, Arkiv Kemi Mineral.Geol. 16A,Nr.10 (1943)

[3] W.Eisfeld, Δ^5-Steroid-7α-hydroperoxyde und -7-ketone durch Allylumlagerung von Δ^6-Steroid-5α-hydroperoxyden, Diplomarbeit Göttingen 1959

[4] E.L.Eliel, Stereochemistry of carbon compounds, McGraw-Hill Book Comp. New York (1962)

[5] L.F.Fieser u. M.Fieser, Steroids, Reinhold Publ. Corp. New York 1959

[6] L.Horner u. W.Jurgeleit, Die Reduktion organischer Peroxyde mit tertiären Phosphinen, Liebigs Ann. Chem.591,138 (1955)

[7] B.Lythgoe u. S.Trippett, Allylic rearrangement of an α,ß-unsaturated hydroperoxide, J.chem.Soc.[London] 1959,471

[7a] O.-A.Neumüller, Zur photosensibilisierten Autoxydation der Steroide, Diplomarbeit Göttingen 1957

[8] A.Nickon u. J.F.Bagli, Reactivity and geometry in allylic systems - Stereochemistry of photosensitized oxygenation of mono-olefines, J.Amer.chem.Soc.83,1498 (1961)

[9] A.Nickon u. W.L.Mendelson, Stereospecific preparation of epoxyketones by photochemical oxygenation, J.Amer.chem.Soc.85,1894 (1963)

[10] A.Rieche u. M.Schulz, Papierchromatographie organischer Peroxyde, Angew.Chem.70,694 (1958)

[11] K.Gollnick, Dissertation Göttingen 1962, veröffentlicht unter: G.O.Schenck u. K.Gollnick, Über die schnellen Teilprozesse photosensibilisierter Substrat-Übertragungen - Untersuchungen über Chemismus und Kinetik der durch Xanthenfarbstoffe photosensibilisierten O_2-Übertragungen, Forschungsberichte des Landes Nordrhein-Westfalen Nr.1256, Westdeutscher Verlag Köln 1963

[12] G.O.Schenck, K.Gollnick u. O.-A.Neumüller, Zur photosensibilisierten Autoxydation der Steroide - Darstellung von Steroidhydroperoxyden mittels phototoxischer Photosensibilisatoren, Liebigs Ann.Chem.603,46 (1957)

G.O.Schenck u. O.-A.Neumüller, Synthese tertiärer Hydroperoxyde, insbesondere des Δ^6-Allopregnen-3ß-ol-20-on-5α-hydroperoxyds, Liebigs Ann.Chem.618,194 (1958)

[13] G.O.Schenck, O.-A.Neumüller u. W.Eisfeld, Δ^5-Steroid-7α-hydroperoxyde und -7-ketone durch Allylumlagerung von Δ^6-Steroid-5α-hydroperoxyden, Liebigs Ann.Chem. 618,202 (1958)

[14] W.H.Schuller u. R.V.Lawrence, Air oxidation of resin acids - The photosensitized oxidation of neoabietic acid and the configurations of the pine gum resin acids, J.Amer.chem.Soc.83,2563 (1961)

[15] K.-H.Schulte-Elte, Zum Verlauf der photosensibilisierten O_2-Übertragung auf verschiedene Mono-olefine, alkylsubstituierte Furane und ein acyclisches 1,3-Dien, Dissertation Göttingen 1961

T 4 ZUR BESTIMMUNG DER HALBWERTSKONZENTRATION (ß)

T 4.1 Definition der Halbwertskonzentration (ß)

Die photosensibilisierte O_2-Übertragung auf Olefine und konjugierte s-cis-Diene verläuft nach SCHENCK u. MITARBEITERN (Zusammenfassung: [1]) nach einem Relaismechanismus mit folgenden Teilschritten:

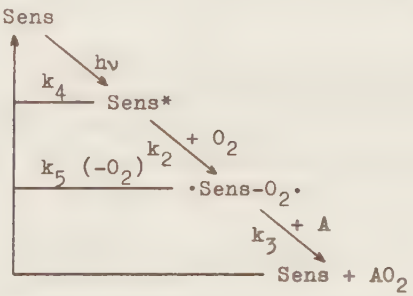
1.) $\text{Sens} \xrightarrow{h\cdot\nu} \text{Sens}^*$ (Initiation)

2.) $\text{Sens}^* + O_2 \longrightarrow \cdot\text{Sens-}O_2\cdot$ (Propagation)

3.) $\cdot\text{Sens-}O_2\cdot + A \longrightarrow AO_2 + \text{Sens}$ (Termination)

Dabei bedeuten: Sens = Sensibilisator im Grundzustand
Sens* = Sens im 1. angeregten Singulettzustand und/oder im Triplettzustand
$\cdot\text{Sens-}O_2\cdot$ = Addukt-Biradikal
A = Akzeptor (Olefin oder s-cis-Dien)
AO_2 = Allylhydroperoxyd oder Endoperoxyd

Der 1948 von SCHENCK [3] aufgestellte Sensibilisatorcyclus hat in der heutigen Schreibweise die Form:



Dieses einfachste Schema berücksichtigt nur die wesentlichen, zum Endprodukt AO_2 führenden Reaktionen und die stets vorhandenen monomolekularen Desaktivierungsreaktionen von Sens* und $\cdot\text{Sens-}O_2\cdot$. Da sich diese Arbeit auf Untersuchungen zur Terminationsreaktion beschränkt, genügt das Schema den Ansprüchen, vorausgesetzt, dass Lösungsmittel, Sens und Akzeptor keine Inhibitorwirkungen auf Sens* und/oder $\cdot\text{Sens-}O_2\cdot$ ausüben. (Wechselwirkungen zwischen Akzeptoren und Sens* bzw. $\cdot\text{Sens-}O_2\cdot$ werden in T 4.5 behandelt.)

Für das Verschwinden des Akzeptors bzw. für die Bildung des Peroxyds AO_2 gilt folgende einfache Differentialgleichung:

$$(Gl.4.1) \quad -\frac{dA}{dt} = \frac{dAO_2}{dt} = \alpha \cdot I_{abs.} \cdot \gamma_{AO_2}$$

$$\text{mit:} \quad \gamma_{AO_2} = \frac{k_2[O_2]}{k_2[O_2] + k_4} \cdot \frac{k_3[A]}{k_3[A] + k_5}$$

$I_{abs.}$ = absorbierte Mole Quanten pro Zeiteinheit
α = Volumenfaktor [Volumen^{-1}]
γ_{AO_2} = Quantenausbeute der AO_2-Bildung

Das Verhältnis k_5/k_3 ist als Halbwertskonzentration (ß) definiert [1,3], da für [A] = ß die Quantenausbeute der AO_2-Bildung (γ_{AO_2}) gerade halb so gross ist wie die maximal mögliche Quantenausbeute ($\gamma_{max.}$):

$$\gamma_{max.} = \frac{k_2[O_2]}{k_2[O_2] + k_4}$$

Die Halbwertskonzentration ß [Mol/l] stellt damit ein konzentrationsunabhängiges Mass für die Reaktivität eines Akzeptors gegenüber ·Sens-O_2· dar.

T 4.2 Zur Methode der ß-Wert-Bestimmung

Für Dimethylfuran als den "besten" aller bisher untersuchten Akzeptoren gilt bis herab zu Konzentrationen $<2 \cdot 10^{-3}$ Mol/l [1]:

$$\frac{k_3[A]}{k_3[A] + k_5} = 1 \quad \text{d.h.:} \quad \gamma_{DMFO_2} = \gamma_{max.} = \frac{k_2[O_2]}{k_2[O_2] + k_4}$$

Dimethylfuran (DMF) ist deshalb als chemisches Aktinometer zur Bestimmung von ß-Werten geeignet.

Unter identischen Versuchsbedingungen (d.h. Verwendung des gleichen Sens und Lösungsmittels, O_2-Sättigung der Lösung, Dauerbelichtung mit gleichgrossem Quantenstrom) gilt für das Verhältnis $\gamma_{AO_2}/\gamma_{DMFO_2}$ nach Gleichung 4.1:

(Gl.4.2) $$\frac{\gamma_{AO_2}}{\gamma_{DMFO_2}} = \frac{v_{AO_2}}{v_{DMFO_2}} = q = \frac{k_3[A]}{k_3[A] + k_5}$$

v_{AO_2} = O_2-Aufnahmegeschwindigkeit des Akzeptors A bzw. Bildungsgeschwindigkeit des Peroxyds AO_2

v_{DMFO_2} = O_2-Aufnahmegeschwindigkeit des DMF

q = Quantenausbeute der Terminationsreaktion, bezogen auf $\gamma_{DMFO_2} = 1$

Nach $\beta = k_5/k_3$ aufgelöst, ergibt sich daraus:

(Gl.4.3) $$\beta = \frac{[A]}{q} - [A]$$

Zur experimentellen Bestimmung von ß wird die O_2-Aufnahmegeschwindigkeit des Akzeptors zu Beginn der Photoreaktion mit der in einem Vergleichsversuch ermittelten O_2-Aufnahmegeschwindigkeit des DMF verglichen. Aus Gleichung 4.3 erhält man:

(Gl.4.4) $$\beta = \frac{[A_o]}{q} - [A_o] \quad \text{mit} \quad q = \frac{v_{o,AO_2}}{v_{DMFO_2}}$$

$[A_o]$ = Anfangskonzentration von A [Mol/l]

$v_{o.AO_2}$ = Anfangsgeschwindigkeit der O_2-Aufnahme durch den Akzeptor A [ml/min]

v_{DMFO_2} = konstante O_2-Aufnahmegeschwindigkeit des DMF bei Konzentrationen $>2 \cdot 10^{-3}$ Mol/l [ml/min]

Nach Gleichung 4.4 sind alle in dieser Arbeit aufgeführten ß-Werte bestimmt. Für diejenigen Akzeptoren, die Sens* oder ·Sens-O_2· desaktivieren, erhält man mit Gleichung 4.4 allerdings nur "scheinbare" ß-Werte, deren Grösse von [A] abhängt. (Zur Bestimmung der "wahren" Halbwertskonzentrationen in diesen Fällen siehe T 4.5.)

T 4.3 Zur Durchführung der Messungen

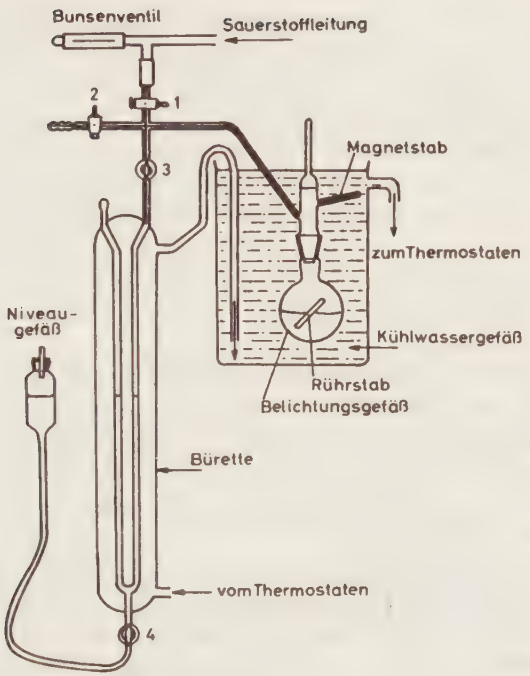
T 4.3.1 Apparative Voraussetzungen (Mikrobelichtungsapparatur)

Da sich die in unserem Arbeitskreis für präparative und kinetische Zwecke verwendete Tauchlampenbelichtungsapparatur mit Gaskreislauf [1,4,6] für Akzeptoreinwaagen <1 mMol und Lösungsvolumina <20 ml als ungeeignet erwies, war es erforderlich, eine den kleinen, zur Verfügung stehenden Steroidmengen angepasste Apparatur zu entwickeln.

Die in Abb.4.1 dargestellte Belichtungsapparatur gestattet es, noch mit Steroideinwaagen von 0,05 mMol (ca.20 mg) reproduzierbare ß-Werte zu bestimmen. Das scheibenförmige Belichtungsgefäss ist ein plattgedrücktes Kölbchen aus Solidex-Glas (Durchmesser ≈30 mm, Dicke ≈10 mm, Inhalt ≈7 ml), das über einen Schliffstutzen und ein Kapillarrohr mit der O_2-Vorratsbürette (Inhalt 5 ml) verbunden ist. Das Belichtungsgefäss wird knapp zur Hälfte mit Lösung beschickt (3 ml). Ein teflonumkleideter Magnetrührstab, der um eine horizontale Achse an der Grenzfläche zwischen Flüssigkeit und Gasraum rotiert (500-600 U|min), bewirkt eine kräftige Durchmischung beider Phasen. Vor dem Scheibengefäss ist ein Tauchschacht fixiert, der einen Hg-Hochdruckbrenner (125 W) umgibt. Belichtungsgefäss, Tauchschacht und Bürette sind von thermostasiertem Wasser umgeben (20,0°±0,05°). Das nichtthermostasierte Gasvolumen ist durch Verwendung von Kapillarrohren und -hahnen (lichte Weite 1 mm) kleiner als 0,1 ml gehalten. Die Hahnen dienen zum Evakuieren und anschliessenden Füllen der Apparatur mit O_2.

Abbildung 4.1:

Aufbau der Mikrobelichtungs-apparatur



T 4.3.2 Lösungsmittel

Sämtliche kinetischen Belichtungen wurden in Pyridin ausgeführt, das sich als universelles Lösungsmittel für alle untersuchten Steroide als geeignet erwies und mit wenigen Ausnahmen Akzeptorkonzentrationen von über 0,1 Mol|l zuliess.

Da Pyridin hygroskopisch ist, wurde am Beispiel des Dimethylfurans und des Cholesterins untersucht, ob ein geringer Wassergehalt die Reaktionsgeschwindigkeit der O_2-Übertragung (v_{DMFO_2} bzw. $v_{Chol.O_2}$) beeinflusst. Selbst ein Zusatz von 10 % Wasser änderte die O_2-Aufnahmegeschwindigkeiten nicht:

Lösungsmittel	v_{DMFO_2}*	$v_{o.Chol.O_2}$**
Pyridin, über BaO dest.	2,59 ml/min	0,072 ml/min
95 % Pyridin + 5 % H_2O	2,55 "	0,073 "
90 % Pyridin + 10 % H_2O	2,56 "	0,070 "

* ≈150 mg DMF in 3 ml Lösung mit 3 mg Rose Bengale als Sens
** 39,0 mg Cholesterin in 3 ml Lösung mit 3 mg Rose Bengale

Ich verwendete daher für alle Belichtungen käufliches Pyridin (reinst).

T 4.3.3 Sensibilisator und Lichtfilter

Als Sensibilisator dieser kinetischen Versuche diente ausschliesslich Rose Bengale (RB). Hämatoporphyrin (HP) (vgl.T 1 und T 2) schien hierfür weniger geeignet zu sein, da es bei Belichtung unter O_2-Aufnahme schneller ausbleicht als RB (vgl.[2]).

Es war denkbar, dass bei Verwendung verschiedener Sensibilisatoren unterschiedliche ß-Werte erhalten werden, da sich die Adduktradikale ·Sens-O_2· in ihren Lebensdauern, Energieinhalten und Konstellationen unterscheiden können (vgl.[1]). In orientierenden Versuchen fand ich jedoch keine Abhängigkeit der Halbwertskonzentrationen vom verwendeten Sens (die Abweichungen liegen innerhalb der Fehlerbreite von ca. ±3 %):

Akzeptor	ß [Mol/l] bei Verwendung von		
	RB	HP	MB
Δ^5-Cholesten	0,77	-	0,79
3ß-Hydroxy-Δ^5-cholesten	1,18	1,22	1,20
3ß-Chloro-Δ^5-cholesten	4,05	4,10	-
3ß-Methoxy-Δ^5-cholesten	1,50	1,59	-
3ß-Hydroxy-$\Delta^{8(14)}$ergosten	0,015	0,016	0,015

RB = Rose Bengale HP = Hämatoporphyrin MB = Methylenblau

Auch die Produktverteilung blieb bei Verwendung von HP, RB und MB innerhalb der Fehlergrenzen konstant, wie ich am Beispiel des 3ß-Hydroxy-$\Delta^{8(14)}$-ergosten zeigen konnte, das nach T 1 mit HP unter Aufnahme von 1,0 Mol O_2 ein Gemisch von drei Hydroperoxyden liefert. Als Kriterium dienten die optischen Drehwerte der rohen Photooxydationslösungen vor bzw. nach Reduktion mit Triphenylphosphin:

Verwendeter Sens *	Hydroperoxyd-Lsg.**		Reduzierte Lösung ***	
	α_{578}	α_{546}	α_{578}	α_{546}
Rose Bengale	+0,055°	+0,057°	+0,015°	+0,013°
Hämatoporphyrin	+0,055°	+0,055°	+0,015°	+0,015°
Methylenblau	+0,055°	+0,055°	+0,015°	+0,013°

* Sens-Einwaage (für 3 ml Lsg.): RB 0,2 mg, HP 0,6 mg, MB 0,45 mg.

** aus 130 mg 3ß-Hydroxy-$\Delta^{8(14)}$-ergosten in 3 ml Pyridin nach O_2-Aufnahme von 7,3 ml.

*** 10 min nach Zugabe einer Spatelspitze Triphenylphosphin.

Die Drehwerte α sind im 1cm-Rohr gemessen (Ablesegenauigkeit: ±0,0025°).

Die Art des verwendeten Sens scheint somit weder die Produktverteilung noch die Halbwertskonzentration zu beeinflussen.

Da Rose Bengale im Bereich von 490 - 360 mμ eine Absorptionslücke aufweist (ε<5000), wurde zum Schutz des Akzeptors und des Lösungsmittels gegen unerwünschte Nebenreaktionen bei allen kinetischen Belichtungen der kurzwellige Strahlungsanteil des Hg-Hochdruckbrenners durch Verwendung eines Lampenschachtes aus Gelbgrün-Glas* ausgefiltert. Die nach Energieverteilungsspektrum stärksten Banden des Brenners bei 578 und 546 mμ werden zu 30 - 35 % absorbiert, die kurzwelligen Banden unterhalb 500 mμ dagegen zu mehr als 99 %.

---

* Hersteller unbekannt (aus altem Lagerbestand)

Die optimale Rose-Bengale-Konzentration wurde durch Versuche (Abb.4.2) zu 1 mg/ml (=10^{-3} Mol/l) ermittelt. Diese Sens-Konzentration wurde im folgenden stets verwendet.

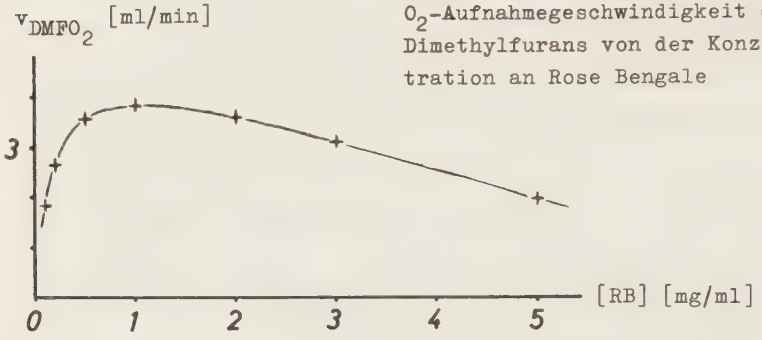


Abbildung 4.2: Abhängigkeit der O_2-Aufnahmegeschwindigkeit des Dimethylfurans von der Konzentration an Rose Bengale

T 4.3.4 O_2-Nachlösung

Die Zusammenhänge zwischen Lichtabsorption ($I_{abs.}$) und Schichtdicke (d) für eine 10^{-3}-molare pyridinische Rose-Bengale-Lösung bei den Wellenlängen 578 und 546 mμ veranschaulicht die Tabelle:

$I_{abs.}$	Weglänge d [mm] bei 578 mμ	546 mμ
0,01	0,0007	0,0012
0,10	0,0073	0,013
0,50	0,048	0,084
0,90	0,16	0,28
0,99	0,32	0,56

Berechnet nach $\lg\frac{I_o}{I} = \varepsilon \cdot c \cdot d$

$I_{abs.} = (I_o - I)/I_o$
$\varepsilon_{578\ m\mu} = 63000$ (in Pyridin)
$\varepsilon_{546\ m\mu} = 36000$ (in Pyridin)

Die geringe Eindringtiefe des Lichtes liess befürchten, dass die Reaktionszone an O_2 verarmen könnte, so dass nicht mehr ausschliesslich der Terminationsschritt $\cdot Sens\text{-}O_2\cdot + A \rightarrow Sens + AO_2$, sondern auch die Propagation $Sens^* + O_2 \rightarrow \cdot Sens\text{-}O_2\cdot$ zur geschwindigkeitsbestimmenden Reaktion würde. O_2-Mangel sollte sich vor allem bei der O_2-Übertragung auf Dimethylfuran

(q=1), weniger dagegen bei einem Akzeptor wie Cholesterin (q<1) bemerkbar machen. Bei Variation des Quantenstromes sollte demnach unter sonst gleichbleibenden Versuchsbedingungen eine Änderung im Verhältnis $v_{DMFO_2}/v_{o.Chol.O_2}$ ein Hinweis auf O_2-Mangel in der Reaktionszone sein.

Lichtquelle	v_{DMFO_2}	$v_{o.Chol.O_2}^{*}$	$\frac{v_{DMFO_2}}{v_{o.Chol.O_2}}$
1 Hg-Brenner (125 W)	2,62	0,130	20,2
1 Hg-Brenner (125 W) + SCHOTT-Grauglasfilter NG 4	0,69	0,033	20,9
2 Hg-Brenner (je 125 W)	3,21	0,157	20,4

* Cholesterinkonzentration: 0,0612 Mol/l

Wie die Tabelle zeigt, hat der Quotient innerhalb der Fehlergrenzen einen konstanten Wert, d.h. die O_2-Nachlösung erfolgt mit ausreichender Geschwindigkeit. (Das verwendete Graufilterglas NG 4 der Fa. SCHOTT hat im Bereich von 650 - 500 mμ eine Durchlässigkeit von 26 - 28 %. Die Reaktionsgeschwindigkeiten des DMF bzw. des Cholesterins gehen in Übereinstimmung damit auf 26,3 % bzw. 25,4 % des ohne Graufilter gemessenen Wertes zurück.)

T 4.3.5 O_2-Blindverbrauch

Der Blindverbrauch des als Lösungsmittel verwendeten Pyridins und des Sens betrug unter den standardisierten Belichtungsbedingungen 0,003 - 0,004 ml/min. Er blieb auch über längere Belichtungszeiten (200 min) konstant. Im Dunkeln war keine messbare O_2-Aufnahme festzustellen. Die Quantenausbeute (q), mit der vom Pyridin oder einer in ihm enthaltenen Verunreinigung O_2 aufgenommen wurde, schien unabhängig vom verwendeten Sens zu sein:

Sens	Sens-Konz. [mg/ml]	v_{DMFO_2} [ml/min]	v_{Blind} [ml/min]	$q = \frac{v_{Blind}}{v_{DMFO_2}}$
Rose Bengale	1,0	2,93	≈0,004	$\approx 1{,}4 \cdot 10^{-3}$
Hämatoporphyrin	1,0	2,92	≈0,004	$\approx 1{,}4 \cdot 10^{-3}$
Methylenblau	0,4	1,53	≈0,002	$\approx 1{,}3 \cdot 10^{-3}$

Die gemessenen O_2-Aufnahmegeschwindigkeiten der Akzeptoren ($v_{o.AO_2}$) wurden, sofern sie kleiner als 0,3 ml/min waren ($q<0,1$), um den Betrag des Blindverbrauchs reduziert. Für Akzeptoren mit $q>0,1$ konnte der Blindverbrauch vernachlässigt werden.

T 4.3.6 Aktinometrie

In die Berechnung der Halbwertskonzentration (ß) geht v_{DMFO_2} ein. Da anoxydiertes, gelbliches Dimethylfuran zu hohe Werte lieferte, wurde stets frisch destilliertes Material eingesetzt. Obwohl der Hg-Hochdruckbrenner (HPK 125 W) am Spannungskonstanthalter (220 V ±2 %) betrieben wurde, war es notwendig, die Apparatur täglich zu aktinometrieren, da die Lichtausbeute des Brenners infolge Alterung im Laufe eines Tages um mehrere Prozent abnehmen kann.

Die Einzelbestimmungen von v_{DMFO_2} waren auf ±2 % reproduzierbar. Zur Berechnung der ß-Werte wurde der Mittelwert aus sechs Einzelversuchen (drei zu Beginn, drei am Ende einer Versuchsreihe) eingesetzt. Dadurch erübrigte sich gleichzeitig eine Korrektur der Gasvolumina für die kinetischen Versuche.

T 4.4 ß-Werte der in dieser Arbeit untersuchten Steroide

Die tabellarisch zusammengestellten ß-Werte sind nach Gleichung 4.4 berechnet aus den Daten von Belichtungsversuchen, die in der Mikrobelichtungsapparatur unter Standardbedingungen (3 ml Pyridinlösung, 3 mg Rose Bengale, 20°C, Hg-Brenner im Filterschacht) mit Akzeptorkonzentrationen von 0,005 - 0,3 Mol/l durchgeführt wurden.

Die Einzelbestimmungen waren für Steroide mit ß-Werten von 0,1 - 10 Mol/l auf ±2 % reproduzierbar; ausserhalb dieses Bereiches wurden in einigen Fällen grössere Abweichungen vom Mittelwert gefunden. Die Halbwertskonzentrationen waren nur für $ß<150$ Mol/l mit hinreichender Sicherheit zu bestimmen. Diese obere Grenze ergibt sich aus einer Überschlagsrechnung mit $[A_o]\approx 0,1$ Mol/l, $v_{DMFO_2}\approx 3$ ml/min und $v_{o.AO_2}\approx 0,002$ ml/min. Steroide, für die mit $[A_o]\approx 0,1$ Mol/l

ein $v_{o.AO_2} \leq 0{,}001$ ml/min gefunden wurde, sind in der Tabelle mit $ß > 200^2$ Mol/l aufgeführt.

Die bei Steroidacetaten, Cholesterinbenzoat und s-trans-Dienen beobachtete Anomalie, dass die nach Gleichung 4.4 erhaltenen ß-Werte nicht konzentrationsunabhängig sind, sondern mit grösser werdendem $[A_o]$ linear anwachsen, wird in T 4.5 ausführlich diskutiert. Die für diese Verbindungen angegebenen ß-Werte sind auf $[A_o] \rightarrow 0$ extrapoliert, sofern sie mit ** versehen sind.

Substanz*	Anzahl der Versuche	Mittelwert für ß [Mol/l]
Δ^4-Cholesten	3	0,83
3ß-Hydroxy-Δ^4-cholesten	3	3,22
3α-Hydroxy-Δ^4-cholesten	2	≈5
3ß-Acetoxy-Δ^4-cholesten	2	>200
3α-Acetoxy-Δ^4-cholesten	2	>200
3-Oxo-Δ^4-cholesten	2	>200
3ß.6ß-Dihydroxy-Δ^4-cholesten	2	92
3ß.6ß-Diacetoxy-Δ^4-cholesten	1	>200
Δ^5-Cholesten	4	0,77
3ß-Hydroxy-Δ^5-cholesten (Cholesterin)	3	1,18***
3ß-Acetoxy-Δ^5-cholesten	7	2,45**
3ß-Benzoyloxy-Δ^5-cholesten	3	2,75**
3ß-Methoxy-Δ^5-cholesten	3	1,50
3ß-Fluoro-Δ^5-cholesten	3	3,36
3ß-Chloro-Δ^5-cholesten	4	4,05
3ß-Bromo-Δ^5-cholesten	3	4,57
3ß.4ß-Dihydroxy-Δ^5-cholesten	2	20,9
3ß.7ß-Dihydroxy-Δ^5-cholesten	3	10,4
3ß.7α-Dihydroxy-Δ^5-cholesten	2	>200
3ß.4ß-Diacetoxy-Δ^5-cholesten	1	>200
3ß.7ß-Dibenzoyloxy-Δ^5-cholesten	2	>200
3ß.7α-Diacetoxy-Δ^5-cholesten	2	>200
3ß-Hydroxy-7α-hydroperoxy-Δ^5-cholesten	2	>200
3ß-Acetoxy-7-oxo-Δ^5-cholesten	1	>200
3ß.7ß-Diacetoxy-Δ^5-cholesten	2	>200

Substanz*	Anzahl der Versuche	Mittelwert für ß [Mol/l]
3.4-Seco-Δ^5-cholesten-3.4-dicarbonsäure (Diels-Säure)	1	>200
Diels-Säure-dimethylester	2	>200
3ß-Hydroxy-Δ^7-cholesten	3	1,80
3ß-Acetoxy-Δ^7-cholesten	6	1,95**
3ß-Acetoxy-Δ^7-ergosten	2	1,95**
3ß-Acetoxy-14α-hydroxy-Δ^7-ergosten	2	>200
3ß-Acetoxy-Δ^8-cholesten	1	0,009**
3ß-Hydroxy-$\Delta^{8(14)}$-ergosten	3	0,015
3ß-Acetoxy-$\Delta^{8(14)}$-ergosten	5	0,0165**
3ß-Acetoxy-7α-hydroxy-$\Delta^{8(14)}$-ergosten	1	2,7**
3ß.7α-Diacetoxy-$\Delta^{8(14)}$-ergosten	1	13**
3ß.7α-Diacetoxy-$\Delta^{8(14)}$-cholesten	2	13**
3ß-Acetoxy-7-oxo-$\Delta^{8(14)}$-ergosten	2	2,3**
3ß-Acetoxy-15-oxo-$\Delta^{8(14)}$-ergosten	2	>200
3ß-Hydroxy-Δ^{14}-ergosten	3	2,40
3ß-Acetoxy-Δ^{14}-ergosten	3	2,5**
$\Delta^{3.5}$-Cholestadien	4	4,1**
3ß-Acetoxy-$\Delta^{7.14}$-ergostadien	3	0,008
3ß-Acetoxy-$\Delta^{8.14}$-ergostadien	4	0,10**
3ß-Acetoxy-$\Delta^{5.7.22}$-ergostatrien (Ergosterin-acetat)	2	0,0035

* Darstellung und Daten siehe unter E 3

** auf $[A_0]$ -> 0 graphisch oder über b/ß (T 4.5) extrapoliert

*** Die früher [5] ermittelten Halbwertskonzentrationen für Cholesterin (ß=0,89 Mol/l) und für Cholesterinbenzoat (ß=3,98 Mol/l) weichen deutlich von den hier gefundenen Werten ab. Die Ursache ist in Mängeln der damals verwendeten Apparatur zu suchen. Ein Vergleichsversuch in einer verbesserten Tauchlampenbelichtungsapparatur [1] ergab für Cholesterin ein ß=1,16 Mol/l.

T 4.5 Zur Inhibitorwirkung von Estergruppen und konjugierten Doppelbindungen auf die photosensibilisierte O_2-Übertragung

Die Halbwertskonzentration ß ist nach Definition (T 4.1) ein konzentrationsunabhängiges Mass für die Reaktivität eines Akzeptors gegenüber photooxydativem Angriff (Gl.4.4). Während die überwiegende Anzahl der in dieser Arbeit untersuchten Verbindungen bei verschiedenen Akzeptorkonzentrationen $[A_o]$ konstante ß-Werte lieferte, zeigte sich bei acetylierten Steroiden, beim Cholesterinbenzoat und bei s-trans-Dienen, dass die ß-Werte mit zunehmendem $[A_o]$ grösser wurden (Beispiel: Abb.4.3).

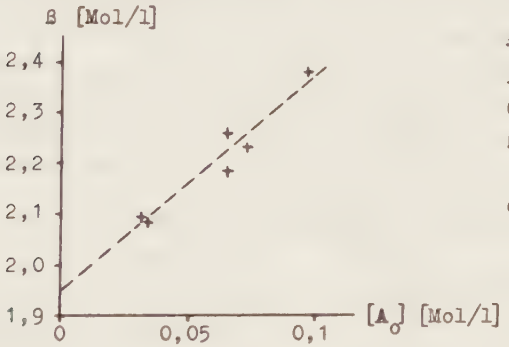


Abbildung 4.3:

Abhängigkeit des nach Gl.4.4 bestimmten ß-Wertes von $[A_o]$ (A = 3ß-Acetoxy-Δ^7-cholesten)

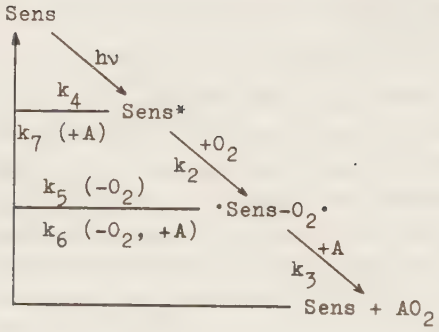
Für das Eingreifen von A in die Reaktionssequenz der photosensibilisierten O_2-Übertragung ergeben sich folgende Möglichkeiten:

a) Desaktivierung des angeregten Sens

$$\text{Sens}^* + A \xrightarrow{k_7} \text{Sens} + A$$

b) Desaktivierung des O_2-übertragenden Addukt-biradikals

$$\cdot\text{Sens}\text{-}O_2\cdot + A \xrightarrow{k_6} \text{Sens} + O_2 + A$$



Aus dem erweiterten Sensibilisatorcyclus erhält man unter Berücksichtigung der Inhibition nach a) für die AO_2-Bildungsgeschwindigkeit v_{AO_2} (vgl.Gl.4.1)

$$(Gl.4.5)\quad v_{AO_2} = I_{abs.} \cdot \alpha \cdot \frac{k_2[O_2]}{k_2[O_2] + k_4 + k_7[A]} \cdot \frac{k_3[A]}{k_3[A] + k_5}$$
$$= I_{abs.} \cdot \alpha \cdot f_1 \cdot f_2$$

Unter Berücksichtigung der Inhibitorwirkung b) gilt

$$(Gl.4.6)\quad v_{AO_2} = I_{abs.} \cdot \alpha \cdot \frac{k_2[O_2]}{k_2[O_2] + k_4} \cdot \frac{k_3[A]}{(k_3 + k_6)[A] + k_5}$$
$$= I_{abs.} \cdot \alpha \cdot f_1' \cdot f_2'$$

Die beiden Funktionen unterscheiden sich in ihrem Verhalten bei grösser werdendem [A]: Nach Gl.4.5 durchläuft v_{AO_2} ein Maximum, da mit wachsendem [A] f_1 kleiner, f_2 dagegen grösser (aber nicht ≥1) wird. Nach Gl.4.6 nimmt v_{AO_2} stetig zu, da f_1' einen konstanten Wert besitzt und f_2' mit wachsendem [A] grösser wird.

Innerhalb des Konzentrationsbereichs, in dem die erwähnten Steroide untersucht werden konnten, liess sich nicht erkennen, ob $v_{o.AO_2}$ einem Maximum zustrebte: Die Reaktionsgeschwindigkeiten stiegen im Bereich von $[A_o]$ = 0,02 - 0,2 Mol/l stetig an.

Wie schwach die Inhibitorwirkung ist, zeigt z.B. die geringe Abnahme der O_2-Aufnahmegeschwindigkeit des Dimethylfurans v_{DMFO_2} bei Zugabe von $\Delta^{3.5}$-Cholestadien zur Photooxydationslösung:

Cholestadien-Zusatz [Mol/l]	-	0,061	0,078	0,117	0,154
v_{DMFO_2} [ml/min]	3,79	3,74	3,73	3,63	3,60

([DMF]≈0,50 Mol/l)

Falls Gl.4.5 gilt, d.h. wenn die Inhibitorwirkung analog zu der von Cyclooktatetraen oder Dimethylanilin (vgl.[1]) auf einer Desaktivierung von Sens* beruht, so lassen sich keine Aussagen über die Grösse von k_7 machen, da die Reaktionskonstanten k_2 und k_4 für Pyridin als Lösungsmittel nicht bekannt sind. Wenn dagegen die Inhibition auf eine Desaktivierung von ·Sens-O_2· zurückzuführen ist, sind quantitative Aussagen möglich. Für den Quotienten aus v_{DMFO_2} und v_{AO_2} erhält man aus Gl.4.6 (vgl.T 4.2):

$$(Gl.4.7) \quad \frac{v_{DMFO_2}}{v_{AO_2}} = \frac{1}{q} = \frac{k_3[A] + k_5 + k_6[A]}{k_3[A]}$$

Ersetzt man k_5/k_3 durch ß (Halbwertskonzentration) und k_6/k_3 durch die "Inhibitorkonstante" b, so ergibt sich hieraus:

$$(Gl.4.8) \quad ß = \frac{[A]}{q} - [A] - [A]b \qquad \text{bzw.}$$

$$(Gl.4.9) \quad b = \frac{1}{q} - \frac{ß}{[A]} - 1$$

Die "wahren" ß-Werte sind aus den nach Gl.4.4 für verschiedene Konzentrationen $[A_o]$ bestimmten "scheinbaren" ß-Werten durch Extrapolation auf $[A_o] = 0$ zugänglich. Die tabellarisch zusammengestellten Inhibitorkonstanten b wurden mit diesen (graphisch ermittelten) "wahren" Halbwertskonzentrationen nach Gl.4.9 berechnet.

Bestimmung der Inhibitorkonstanten b

Substanz	$[A_o]$ [Mol/l]	$q \cdot 10^2$	ß [Mol/l] nach Gl.4.4	ß [Mol/l] für $[A_o] \to 0$	$b = \frac{k_6}{k_3}$	Mittelwert für b	$\frac{b}{ß}$
3ß-Acetoxy-Δ^5-cholesten	0,0333	1,27	2,59	2,45	4,2	5,3	2,2
	0,0558	1,99	2,75		5,4		
	0,0560	1,99	2,76		5,6		
	0,0563	1,97	2,80		6,3		
	0,0667	2,28	2,86		6,2		
	0,100	3,34	2,90		4,4		
	0,133	4,07	3,14		5,2		
3ß-Acetoxy-Δ^7-cholesten	0,0316	1,49	2,09	1,95	4,4	3,9	2,0
	0,0342	1,63	2,08		3,4		
	0,0652	2,80	2,26		4,8		
	0,0656	2,93	2,17		3,4		
	0,0730	3,25	2,23		3,0		
	0,0972	3,93	2,38		4,4		
3ß-Acetoxy-Δ^{14}-ergosten	0,0227	0,86	2,60	2,45	7,2	6,6	2,7
	0,0324	1,21	2,65		6,0		
	0,0610	2,09	2,85		6,7		
3ß-Acetoxy-$\Delta^{8(14)}$-ergosten	0,0333	64,2	0,019	0,0165	0,063	0,057	3,5
	0,0452	70,6	0,019		0,051		
	0,0705	77,5	0,021		0,056		
	0,0890	80,4	0,022		0,059		
	0,103	82,4	0,022		0,055		
3ß-Benzoyloxy-Δ^5-cholesten	0,0333	1,06	3,07	2,75	10,9	10,1	4,0
	0,0500	1,52	3,24		9,8		
	0,0667	1,93	3,40		9,6		
$\Delta^{3.5}$-Cholestadien	0,0353	0,80	4,38	4,10	7,8	7,9	1,9
	0,0763	1,60	4,69		7,7		
	0,127	2,42	5,12		8,0		
	0,139	2,60	5,21		8,0		
3ß-Acetoxy-$\Delta^{8.14}$-ergostadien	0,0242	15,5	0,132	0,10	1,32	1,36	13,6
	0,0303	17,5	0,143		1,42		
	0,0425	21,5	0,155		1,30		
	0,0628	25,0	0,188		1,41		

Da in b die Reaktionskonstante k_3 enthalten ist, werden die erhaltenen Werte erst nach Division durch die zugehörigen ß-Werte miteinander vergleichbar:

$$\frac{b}{ß} = \frac{k_6}{k_5} \qquad (\text{da } b = \frac{k_6}{k_3} \text{ und } ß = \frac{k_5}{k_3})$$

Die Werte für k_6/k_5 sind in der letzten Spalte der Tabelle aufgeführt. Sie liegen für alle untersuchten Steroide in der gleichen Grössenordnung. Der Wert für 3ß-Acetoxy-$\Delta^{8.14}$-ergostadien ragt heraus, da hier in einem Molekül zwei inhibierende Gruppen (Acetoxyrest und 14-Doppelbindung) vorliegen.

Um eine inhibierende Wirkung zu entfalten, müssen die Estergruppen wohl an dem mit ·Sens-O_2· reagierenden Akzeptormolekül selbst gebunden sein, da sich die photosensibilisierte O_2-Übertragung auf Cholesterin durch Zusatz von Essigester, Benzoesäureäthylester oder 3ß.7ß-Dibenzoyloxy-Δ^5-cholesten (ß>200 Mol/l) zur Photooxydationslösung nicht inhibieren liess:

100 mg Cholesterin ($[A_o]$=0,0862 Mol/l) unter Standardbedingungen (3 ml Pyridinlösung, 3 mg Rose Bengale) photooxydiert

Zusatz zur Lösung	$q \cdot 10^2$	ß [Mol/l]
Essigsäureäthylester [MERCK p.a.] ≈200 mg	6,82	1,18
Benzoesäureäthylester (frisch dest.) ≈150 mg	6,68	1,20
3ß.7ß-Dibenzoyloxy-Δ^5-cholesten 50 mg	6,72	1,19
" " " 100 mg	6,75	1,19
" " " 150 mg	6,93	1,16
Kein Zusatz (Vergleichsbestimmung)	6,78	1,19

Mit dem Mittelwert von b/ß=2,6 l Mol für die Inhibition der photosensibilisierten O_2-Übertragung korrigierte ich die nach Gl.4.4 gefundenen "scheinbaren" ß-Werte derjenigen Steroid-acetate, für die eine graphische Extrapolation von ß auf $[A_o]$=0 Mol/l wegen Fehlens einer ausreichenden Anzahl von Messpunkten nicht möglich war.

T 4.6 Zusammenfassung

Es wird zunächst eine Mikrobelichtungsapparatur beschrieben, die für kinetische Untersuchungen geeignet ist. Sie gestattet, mit Steroideinwaagen von ca. 25 - 250 mg (ca. $5 \cdot 10^{-5}$ - $5 \cdot 10^{-4}$ Mol) in 3 ml Pyridin mit Rose Bengale als Sensibilisator (optimale Konzentration 1 mg/ml = 10^{-3} Mol/l) O_2-Aufnahmegeschwindigkeiten bis herab zu 0,001 ml/min zu messen. Durch Bestrahlung mit einem konstanten Lichtstrom der Wellenlängen >500 mμ (Filterschutz für den verwendeten Hg-Hochdruckbrenner), Arbeiten bei 20° ± 0,05°C unter O_2-Atmosphärendruck und Aktinometrie durch photosensibilisierte O_2-Übertragung auf Dimethylfuran lassen sich Halbwertskonzentrationen (ß-Werte) im Bereich von 0 - 150 Mol/l bestimmen. Die Einzelmessungen sind im Bereich von ß = 0,5 bis ß = 10 Mol/l auf ±3 % reproduzierbar, wenn der durch das Lösungsmittel verursachte Blindverbrauch an O_2 berücksichtigt wird.

Die unter Verwendung von Rose Bengale als Sensibilisator erhaltenen Halbwertskonzentrationen für alle in dieser Arbeit untersuchten Steroide und Steroidderivate sind tabellarisch zusammengestellt (T 4.4). Sie unterscheiden sich nicht von den mit Hämatoporphyrin oder Methylenblau gemessenen ß-Werten. Nach orientierenden Versuchen scheint auch die Produktverteilung unabhängig vom verwendeten Sensibilisator zu sein.

Steroidacetate, Cholesterinbenzoat und transoide 1.3-Diene inhibieren die photosensibilisierte O_2-Übertragung geringfügig. Unter der Annahme einer Desaktivierung von $\cdot Sens\text{-}O_2\cdot$ durch den inhibierenden Akzeptor lassen sich Inhibitorkonstanten berechnen (T 4.5).

T 4.7 Literaturverzeichnis zu T 4

[1] K.Gollnick, Dissertation Göttingen 1962, veröffentlicht unter: G.O.Schenck u. K.Gollnick, Über die schnellen Teilprozesse photosensibilisierter Substrat-Übertragungen - Untersuchungen über Chemismus und Kinetik der durch Xanthenfarbstoffe photosensibilisierten O_2-Übertragungen, Forschungsberichte des Landes Nordrhein-Westfalen Nr.1256, Westdeutscher Verlag Köln 1963

[2] R.Kopp, Blutfarbstoff-Derivate und einige andere Porphyrine als Sensibilisatoren für die Diensynthese mit Sauerstoff, Diplomarbeit Göttingen 1958

[3] G.O.Schenck, Zur Theorie der photosensibilisierten Reaktionen mit molekularem Sauerstoff, Naturwissenschaften 35,28 (1948)

[4] G.O.Schenck, Apparate für Lichtreaktionen und ihre Anwendung in der präparativen Photochemie, Dechema-Monographien 24,105 (1955)

[5] G.O.Schenck, K.Gollnick u. O.A.Neumüller, Darstellung von Steroid-Hydroperoxyden mittels phototoxischer Photosensibilisatoren, Liebigs Ann.Chem.603,46 (1957)

[6] G.O.Schenck, K.G.Kinkel u. H.J.Mertens, Photochemische Reaktionen I: Über die Photosynthese des Askaridols und verwandter Endoperoxyde, Liebigs Ann.Chem. 584,125 (1953)

T 5 SUBSTITUENTENEINFLÜSSE AUF DIE REAKTIVITÄT VON STEROID-OLEFINEN GEGENÜBER PHOTOSENSIBILISIERTER O_2-ÜBERTRAGUNG

T 5.0 Einführung

GOLLNICK [3] untersuchte bereits Substituenteneffekte bei der photosensibilisierten O_2-Übertragung auf einfach gebaute Olefine. Aus der Produktverteilung der entstandenen Hydroperoxyde und den gemessenen Halbwertskonzentrationen bestimmte er die Änderung der Aktivierungsenergie E_A der Reaktion von $\cdot Sens\text{-}O_2\cdot$ mit Olefinen, die eine di-, tri- oder tetrasubstituierte Doppelbindung enthielten. Er fand, dass ein hinzukommender CH_3-Substituent die Aktivierungsenergie der Terminationsreaktion um etwa 2 kcal|Mol erniedrigte, während eine der Doppelbindung benachbarte Carbonyl-, OH- oder OOH-Gruppe die Aktivierungsenergie um etwa 1 kcal|Mol erhöhte.

Im folgenden soll versucht werden, unter Verwendung von Ergebnissen der vorangehenden Kapitel zu weiteren quantitativen Aussagen über Substituenteneffekte bei der photosensibilisierten O_2-Übertragung zu gelangen. Steroidolefine schienen aufgrund ihres starren Ringgerüstes besonders geeignet, um sterische Einflüsse von induktiven und mesomeren Effekten zu trennen.

T 5.1 Zur Bestimmung der Substituenteneffekte

Im Terminationsschritt des Sensibilisatorcyclus ist k_3 die Reaktionsgeschwindigkeitskonstante für die AO_2-Bildung aus dem Akzeptor A; k_5 ist die von A unabhängige Geschwindigkeitskonstante für den Zerfall von $\cdot Sens\text{-}O_2\cdot$; das Verhältnis k_5/k_3 ist als Halbwertskonzentration ß definiert und messbar (T 4).

Nimmt ein Akzeptor photosensibilisiert 1 Mol O_2 pro Mol A auf und entstehen dabei n verschiedene Produkte, so verhalten sich die Reaktionskonstanten $k_{3.i}$ der Reaktionen von $\cdot Sens\text{-}O_2\cdot$ mit A, die zu den einzelnen Produkten führen, zueinander wie die Molenbrüche c_i der Einzelprodukte [3]:

$$k_3 = \sum_{n=1}^{n} k_{3.i} = k_3 \cdot \sum_{n=1}^{n} c_i$$

$$k_{3.i} = c_i \cdot k_3$$

$$\beta_i = \frac{k_5}{c_i \cdot k_3} = \frac{\beta}{c_i}$$

β_i ist also die auf ein Reaktionszentrum * bezogene Halbwertskonzentration. Da die Terminationsreaktion am Steroidgerüst meist stereoselektiv zu nur einem Reaktionsprodukt führt, ist hier β_i häufig identisch mit dem gemessenen ß-Wert.

Nach der Theorie der absoluten Reaktionsgeschwindigkeit [2] ist

(Gl.5.1) $$k_{3.i} = \frac{k \cdot T}{h} \cdot e^{-\Delta G^{\ddagger} | R \cdot T} \quad \text{mit} \quad -\Delta G^{\ddagger} = T \cdot \Delta S^{\ddagger} - \Delta H^{\ddagger}$$

k = Boltzmann-Konstante
h = Plancksche Konstante
T = absolute Temperatur [°K]
R = 1,9865 cal|Grad·Mol (Universelle Gaskonstante)
$\Delta G^{\ddagger}$ = Freie Aktivierungsenthalpie [cal|Mol]
$\Delta S^{\ddagger}$ = Aktivierungsentropie [cal|Mol·Grad]
$\Delta H^{\ddagger}$ = Aktivierungsenthalpie [cal|Mol]

Setzt man die Reaktionskonstante $k_{3.i}$ einer substituierten Verbindung in Beziehung zu der auf dasselbe Reaktionszentrum bezogenen Konstanten $k_{3.i.o}$ der entsprechenden unsubstituierten Verbindung und bezeichnet man die der unsubstituierten Verbindung zuzuordnenden Grössen mit dem Index o, so erhält man aus Gl.5.1

(Gl.5.2) $$\frac{k_{3.i}}{k_{3.i.o}} = \frac{\beta_{i.o}}{\beta_i} = e^{-\Delta\Delta G^{\ddagger} | R \cdot T}$$

$$\text{mit} \quad -\Delta\Delta G^{\ddagger} = -(\Delta G^{\ddagger} - \Delta G_o^{\ddagger})$$

$$= T \cdot (\Delta S^{\ddagger} - \Delta S_o^{\ddagger}) - (\Delta H^{\ddagger} - \Delta H_o^{\ddagger})$$

---

* Zum Teil abweichend von [3] wird hier unter "Reaktionszentrum" stets der Angriffsort von ·Sens-O_2· sowohl am C-Atom der Doppelbindung als auch am abzulösenden Allyl-Wasserstoff verstanden.

Für Reaktionen in Lösung ist $\Delta H^{\ddagger} = E_A - R \cdot T$ (E_A = Aktivierungsenergie). Man erhält somit für die Änderung der Freien Aktivierungsenthalpie

$$(Gl.5.3) \quad -\Delta\Delta G^{\ddagger} = T \cdot \Delta\Delta S^{\ddagger} - \Delta E_A = R \cdot T \cdot \ln \frac{\beta_{i.o}}{\beta_i}$$

$$\text{mit} \quad \Delta E_A = E_A - E_{A.o}$$

Ein Substituent kann nun die Reaktionseigenschaften einerseits durch seine Wirkung auf das Energieglied beeinflussen , indem er über eine induktive oder mesomere Ladungsverschiebung die Differenz des Energieinhalts zwischen Grund- und Übergangszustand (E_A) verglichen mit der entsprechenden Differenz der unsubstituierten Verbindung ($E_{A.o}$) verändert, andererseits aber auch über das Entropieglied $T \cdot \Delta\Delta S^{\ddagger}$, wenn sterische Wechselwirkungen zwischen Substituent und Reaktionszentrum auftreten oder wenn Solvatationseffekte des Substituenten die Umgebung des Moleküls gegenüber der des unsubstituierten Moleküls beeinflussen (vgl.[12]).

Nur in den Fällen, in denen sterische Wechselwirkungen unwahrscheinlich sind, gilt

$$\Delta S^{\ddagger} \approx \Delta S_o^{\ddagger} \quad \text{und damit} \quad \Delta\Delta G^{\ddagger} \approx \Delta E_A$$

Da alle kinetischen Belichtungsversuche bei einer Temperatur von 20°C durchgeführt wurden, ergibt sich aus Gl.5.3

$$(Gl.5.4) \quad -\Delta\Delta G^{\ddagger} = 1{,}34 \log \frac{\beta_{i.o}}{\beta_i} \text{ [kcal/Mol]}$$

Nach dieser Gleichung werden im folgenden die Substituenteneffekte berechnet. (Es finden ausschliesslich die in T 4.4 aufgeführten "wahren" ß-Werte Verwendung.)

T 5.2 -I-Effekte

T 5.2.0 Definition des -I-Effektes

Nach STAAB [12] versteht man unter dem induktiven Effekt sowohl den vom Bindungssystem unabhängigen elektrostatischen Feldeffekt als auch den induktiven Effekt im engeren Sinne, zu dessen Fortleitung ein kovalentes Bindungssystem notwendig ist. Da beide Effekte zu qualitativ gleichen Aussagen führen und die Frage, welcher der beiden Einflüsse überwiegt, noch nicht geklärt ist, sehe ich von einer Unterscheidung ab und bezeichne allgemein die elektrostatische Wirkung eines Substituenten auf seine intramolekulare Umgebung als induktiven Effekt (I-Effekt).

An einen Alkylrest gebundene Substituenten, die Elektronen zu sich heranziehen, üben nach STAAB [12] einen -I-Effekt aus. Zu ihnen gehören alle Substituenten, deren Schlüsselatome eine grössere Elektronegativität besitzen als Kohlenstoff, d.h. die meisten der in organischen Verbindungen vorkommenden Heteroatome und -gruppen.

T 5.2.1 -I-Effekte von Homoallylsubstituenten

Δ^5-Cholesten und 3ß-substituierte Δ^5-Cholestene reagieren photosensibilisiert unter Aufnahme von 1 Mol O_2 stereoselektiv unter α-seitigem Angriff zu Δ^6-Cholesten-5α-hydroperoxyden (T 3.1) (ß = $ß_1$).

Für den Einfluss der untersuchten 3ß-Substituenten R auf die Reaktionsfähigkeit der 5-Doppelbindung (bezogen auf R = H) werden nach Gl.5.4 die in der Tabelle aufgeführten $\Delta\Delta G^{\ddagger}$-Werte erhalten. Sie zeigen, dass ein elektronenziehender -I-Substituent die Reaktivität herabsetzt ($\Delta\Delta G^{\ddagger}$-Werte mit positivem Vorzeichen).

Da eine sterische Wechselwirkung zwischen Substituent und Reaktionsort wenig wahrscheinlich ist (vgl.Abb.5.1), sollte $\Delta\Delta G^{\ddagger} \approx \Delta E_A$ sein. Da ausserdem eine mesomere Wechselwirkung über die gesättigte Kohlenwasserstoffkette nicht möglich ist, sollte die Änderung der Freien Aktivierungsenthalpie ein Mass für den induktiven Effekt des Substituenten R darstellen.

3ß-R	$ß=ß_i$ [Mol|l]	$\log \frac{ß_o}{ß}$	$\Delta\Delta G^{\ddagger} \approx \Delta E_A$ [kcal|Mol]	σ_I [13]	$\varrho = \frac{\log \frac{ß_o}{ß}}{\sigma_I}$	σ_{meta} [4]	$\varrho = \frac{\log \frac{ß_o}{ß}}{\sigma_{meta}}$
-H	$0,77=ß_o$	-	-	-	-	-	
-OH	1,18	-0,186	0,25	0,25	-0,74	-0,104	-1,79
$-OCH_3$	1,50	-0,290	0,39	0,23	-1,26	-0,280	-1,04
-OAc	2,45	-0,502	0,67	-	-	-0,315	-1,59
-F	3,36	-0,640	0,86	0,50	-1,28	-0,337	-1,90
-Cl	4,05	-0,721	0,97	0,47	-1,53	-0,373	-1,93
-Br	4,57	-0,773	1,04	0,45	-1,72	-0,391	-1,98

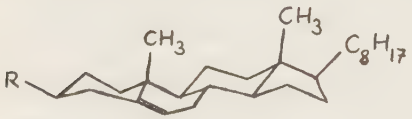


Abbildung 5.1: Δ^5-Cholesten mit 3ß-Substituenten R in räumlicher Darstellung

Unter dieser Voraussetzung sollte die HAMMETT-Gleichung (vgl.[12])

$$\log \frac{k_i}{k_o} = \varrho \cdot \sigma$$

k = Geschwindigkeitskonstante der substituierten Verbindung
k_o = Geschwindigkeitskonstante der unsubstituierten Verbindung
ϱ = Reaktionskonstante (unabhängig vom jeweiligen Substituenten)
σ = Substituentenkonstante (unabhängig vom jeweiligen Reaktionstyp)

unter Verwendung der von TAFT [13] für den induktiven Effekt an aliphatischen Verbindungen abgeleiteten Substituentenkonstanten σ_I gültig sein, d.h. die dem Ausdruck $\log k|k_o$ äquivalenten $\log ß_{i,o}|ß_i$-Werte ($ß_i^{-1}$ ist proportional k, vgl.T 5.1) sollten gegen σ_I aufgetragen eine Gerade ergeben. Wie Abb.5.2 jedoch zeigt, ist das nicht der Fall; die in der Tabelle aufgeführten, mit σ_I berechneten Werte für die Reaktionskonstante ϱ schwanken zwischen-0,74 und-1,72.

Dagegen liefern die eigentlich für meta-ständige Substituenten am aromatischen Kern gültigen Substituentenkonstanten σ_{meta} eine lineare Abhängigkeit von den gefundenen $\log ß_{i,o}|ß_i$-Werten (diejenigen für OCH_3 und OAc ausgenommen) (Abb.5.2).

Die für die Substituenten OH, F, Cl und Br berechnete Reaktionskonstante (siehe letzte Spalte der Tabelle) liegt zwischen -1,79 und -1,98 (Mittelwert -1,90).

Da bei aromatischen Verbindungen ein Substituent aus der meta-Stellung im wesentlichen durch seinen induktiven Effekt wirksam wird (Mesomerie ist in diesem Falle nur "induziert" über die benachbarte para- bzw. ortho-Stellung möglich (vgl.[12])), erscheint es nicht überraschend, dass die σ_{meta}-Werte für den induktiven 3ß-Substituenteneinfluss auf die photosensibilisierte Hydroperoxydierung von Δ^5-Cholesten befriedigend anwendbar sind. Da σ-Werte zahlenmässig wenig exakt sind und nur halbquantitative Abschätzungen von Substituenteneffekten ermöglichen, mag es ein Zufall sein, dass für die hier untersuchte Reaktion die σ_{meta}-Werte besser "passen" als die σ_I-Werte.

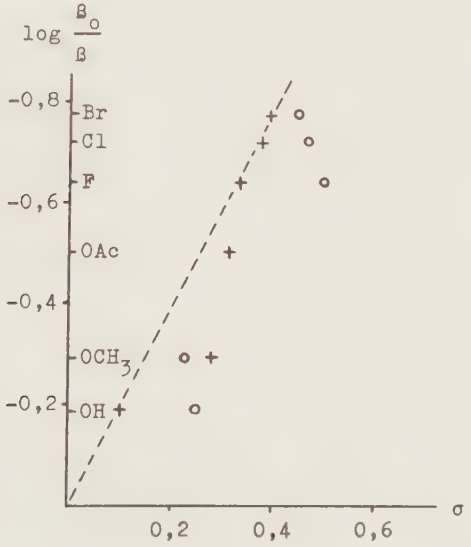


Abbildung 5.2: Prüfung auf eine lineare Abhängigkeit zwischen Substituentenkonstanten σ_I (o) bzw. σ_{meta} (+) und log $\frac{\beta_o}{\beta}$ für die photosensibilisierte O_2-Übertragung auf 3ß-substituiertes Δ^5-Cholesten

Unter der (noch nachzuprüfenden) Voraussetzung, dass die HAMMETT-Gleichung in der Form

$$\log \frac{\beta_o}{\beta} = \varrho \cdot \sigma_{meta} \quad \text{mit} \quad \varrho = -1{,}9$$

gültig ist für die photosensibilisierte O_2-Übertragung auf weitere 3ß-substituierte Δ^5-Cholestene, sollten unter Verwendung der JAFFEschen σ_{meta}-Werte [4] 3ß-Cyano-Δ^5-cholesten mit einem ß-Wert von ≈15, 3ß-Nitro-Δ^5-cholesten mit ß≈17 und 3ß-Methyl-Δ^5-cholesten mit ß≈0,57 Mol|l reagieren.

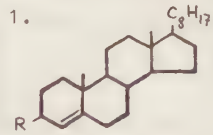
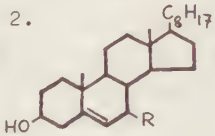
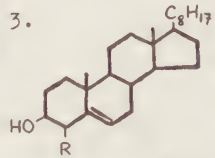
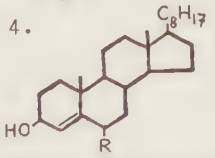
Die Abweichung des OCH_3- und des OAc-Substituenten von der HAMMETT-Geraden zur Seite geringerer Reaktivität (vgl. Abb.5.2) mag auf sterische Wechselwirkungen zwischen diesen relativ grossen Substituenten und dem Reaktionsort zurückzuführen sein ($\Delta\Delta S^{\ddagger}<0$). Sollte diese Erklärung richtig sein, dann müssten für Δ^5-Cholestene mit noch grösseren 3ß-Substituenten wie z.B. Dialkylaminogruppen noch stärkere Abweichungen zu kleineren Reaktionskonstanten gefunden werden.

T 5.2.2 -I-Effekt von Allyl-OH-Gruppen

Den induktiven Effekt einer Allyl-OH-Gruppe untersuchte ich an Δ^4- und Δ^5-Cholestenen mit einer zur Doppelbindung benachbarten OH-Gruppe mit ß-Konformation (siehe Tabelle). Diese Steroide schienen deshalb besonders geeignet, da sie photosensibilisiert zu jeweils nur einem Produkt oxydiert werden (ß=$ß_i$, vgl. T 3.1 u. T 3.2) und da der Angriff des ·Sens-O_2· von der Molekülunterseite (α-Seite) erfolgt und daher keine sterische Wechselwirkung zwischen Reaktionszentrum und ß-orientiertem Substituenten zu erwarten war ($\Delta\Delta G^{\ddagger} \approx \Delta E_A$).

Drei der Referenzverbindungen (siehe Tabelle) besitzen bereits eine Homoallyl- bzw. Allyl-OH-Gruppe, die einen -I-Effekt auf die Doppelbindung ausübt. Davon sollte jedoch der durch einen zusätzlichen Allyl-OH-Substituenten hervorgerufene induktive Effekt nicht berührt werden, da sich der polare Gesamteffekt nach TAFT [13] additiv aus den polaren Einzeleffekten zusammensetzt.

Tabelle: Einfluss einer Allyl-Hydroxygruppe auf die Reaktivität der Doppelbindung gegenüber ·Sens-O_2·

Untersuchte Verbindung	Reaktionszentrum	β_i (R=OH)	$\beta_{i.o}$ (R=H)	$\Delta\Delta G^{\ddagger} \approx \Delta E_A$ [kcal|Mol]	Lage des Allyl-O *
1. 	C-5, 3α-H	3,22	0,83	0,79	≈0,8 Å
2. 	C-5, 7α-H	10,4	1,18	1,25	≈0,8 Å
3. 	C-5, 7α-H	20,9	1,18	1,67	≈1,2 Å
4. 	C-5, 3α-H	92	3,22	1,95	≈1,2 Å

* Schwerpunktslage des Allyl-Sauerstoffatoms über der Doppelbindungsebene (nach Betrachtungen an DREIDING-Stereomodellen)

Aus der Tabelle geht hervor, dass eine Allyl-OH-Gruppe die Reaktivität der Doppelbindung gegenüber ·Sens-O_2· um etwa 0,8 - 2 kcal|Mol herabsetzt (vgl.[3]). Auf eine sterische Wechselwirkung zwischen Substituent und Reaktionsort können die Unterschiede in den $\Delta\Delta G^{\ddagger}$-Werten nicht zurückgeführt werden, da dann für die Beispiele 1 und 2 mit äquatorialem Allyl-OH ein grösseres $\Delta\Delta G^{\ddagger}$ hätte gefunden werden müssen als für die Beispiele 3 und 4 mit axialem Allyl-OH.

Die Unterschiede in den $\Delta\Delta G^{\ddagger}$- bzw. ΔE_A-Werten können mehrere Ursachen haben:

1.) Der -I-Effekt ist grösser, wenn ·Sens-O_2· an dem der Allyl-OH-Gruppe benachbarten C-Atom der Doppelbindung angreift (Beispiele 3 und 4 in der Tabelle), als bei einem Angriff an dem der OH-Gruppe entfernteren Doppelbindungs-C (Beispiele 1 und 2). Da der induktive Effekt mit zunehmender Entfernung des Substituenten rasch abnimmt [12], ist diese Erklärung plausibel.

2.) Die Allylsauerstoffatome ragen in den Beispielen 3 und 4 weiter aus der Doppelbindungsebene hervor als in den Fällen 1 und 2 (vgl. letzte Spalte der Tabelle). Es wäre denkbar, dass die axialen Allyl-OH-Gruppen infolge des elektrostatischen Feldeffekts die π-Bindungselektronen stärker zur Oberseite (ß-Seite) des Moleküls hinziehen als die äquatorialen, so dass die α-Seite an π-Elektronen verarmt und damit weniger attraktiv für einen Angriff des ·Sens-O_2· wird.

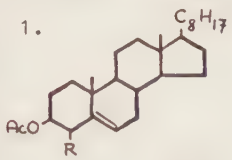
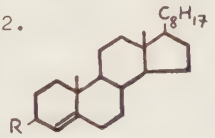
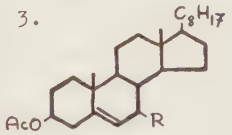
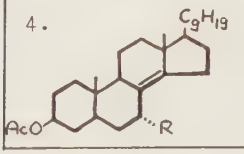
3.) Ob auch die Ablösearbeit des im Terminationsschritt der O_2-Übertragung wandernden Allyl-H, das in den betrachteten Fällen Bestandteil einer CH_2-Gruppe bzw. einer CHOH-Gruppe ist, einen reaktionsbestimmenden Einfluss ausübt, lässt sich nicht abschätzen.

Die wenigen untersuchten Fälle lassen eine Entscheidung nicht zu, doch sprechen die weiteren Erfahrungen (T 5.3.1 u. T 5.4) für ein Überwiegen des unter 1.) diskutierten Effektes.

T 5.2.3 <u>-I-Effekt von Allyl-Acetoxygruppen</u>

Im Rahmen dieser Arbeit war 3ß.4ß-Diacetoxy-Δ^5-cholesten (Beispiel 1 in der Tabelle) das einzige untersuchte Olefin mit einer axialen Allylacetoxygruppe, von der nach DREIDING-Stereomodellbetrachtung anzunehmen ist, dass sie keinen sterischen Effekt auf die α-seitige Annäherung des ·Sens-O_2· ausübt ($\Delta\Delta S^{\ddagger}\approx 0$). Die Substanz nimmt bei der photosensibilisierten O_2-Übertragung keine messbare Menge an O_2 auf (ß>200 Mol|l). Damit errechnet sich für den Einfluss der 4ß-Acetoxygruppe auf die Reaktivität der 5-Doppelbindung ein $\Delta\Delta G^{\ddagger}\approx\Delta E_A>2{,}5$ kcal|Mol.

Tabelle: Einfluss einer Allyl-Acetoxygruppe auf die Reaktivität der Doppelbindung gegenüber ·Sens-O_2·

Untersuchte Verbindung	Reaktionszentrum	$ß_i$ (R=OAc)	$ß_{i.o}$ (R=H)	$\Delta\Delta G^{\ddagger}$ [kcal|Mol]
1. 	C-5, 7α-H	>200	2,45	>2,5
2. 	C-5, 3α-H	>200	0,83	>3,2
3. 	C-5, 7α-H	>200	2,45	>2,5
4. 	C-8, 15α-H C-8, 15ß-H	≈26* ≈26*	≈0,09 -	≈3,3 -

* erhalten aus dem gemessenen ß=13 Mol|l und einem nach DSC geschätzten $c_i \approx 0{,}5$

Für die Beispiele 2 und 3 (Tabelle) ist ein sterischer Einfluss der Allylacetoxygruppe auf das Reaktionszentrum wahrscheinlich ($\Delta\Delta S^{\ddagger} < 0$), für 3ß.7α-Diacetoxy-$\Delta^{8(14)}$-ergosten (Beispiel 4) ist er experimentell gesichert, da anders als bei 3ß-Acetoxy-$\Delta^{8(14)}$-ergosten hier der Angriff von ·Sens-O_2· sowohl an der α- als auch an der ß-Seite erfolgt (siehe T 1 u. T 2). Der für den Gesamteffekt der Acetoxygruppe berechnete

$\Delta\Delta G^{\ddagger}$-Wert von ≈3,3 kcal|Mol ist in diesem Falle sicher grösser als die Aktivierungsenergiedifferenz ΔE_A, die durch den -I-Effekt des Substituenten hervorgerufen wird.

Der induktive Effekt einer Allylacetoxygruppe erhöht demnach die Aktivierungsenergie der Terminationsreaktion $\cdot Sens\text{-}O_2\cdot + A \rightarrow Sens + AO_2$ um einen Betrag ΔE_A, der zwischen 2,5 und 3,3 kcal|Mol liegt.

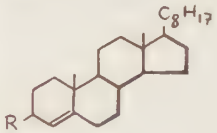
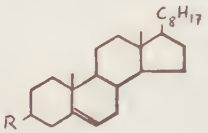
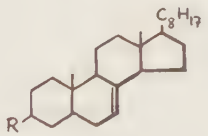
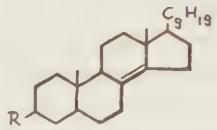
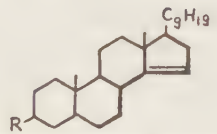
T 5.2.4 Zur Reichweite des -I-Effekts

Die Halbwertskonzentrationen ß für die im Rahmen dieser Arbeit untersuchten Ergostene und Cholestene, ihre 3ß-Alkohole und 3ß-Acetate sind tabellarisch zusammengestellt (siehe nächste Seite). Danach zeigt ein gegebenes Olefin mit einem 3ß-Substituenten R in der Reihenfolge R = H, OH, OAc anwachsende ß-Werte, d.h. abnehmende Reaktivität der Doppelbindung gegenüber $\cdot Sens\text{-}O_2\cdot$. Die Reihenfolge ergibt sich dadurch, dass ein -I-Substituent die Aktivierungsenergie der photosensibilisierten O_2-Übertragung erhöht und dass der Acetoxyrest einen stärkeren -I-Effekt ausübt als die OH-Gruppe (vgl.T 5.2.1).

Aus der Tabelle geht hervor, dass mit wachsendem Abstand zwischen Doppelbindung und Substituent die Unterschiede in den Freien Aktivierungsenthalpien $\Delta\Delta G^{\ddagger}$ rasch kleiner werden. Beim Δ^7-, $\Delta^{8(14)}$- und Δ^{14}-Steroid fällt die Art des 3ß-Substituenten kaum noch ins Gewicht. Für Δ^4-Cholesten enthält $\Delta\Delta G^{\ddagger} = \Delta G^{\ddagger}_{OAc} - \Delta G^{\ddagger}_{OH}$ sicher, für Δ^5-Cholesten (siehe T 5.2.1) wahrscheinlich noch ein sterisches Glied $\Delta\Delta S^{\ddagger}\cdot T<0$, für die übrigen Verbindungen sollte $\Delta\Delta G^{\ddagger} \approx \Delta E_A$ sein.

$\Delta G^{\ddagger}_{OAc} - \Delta G^{\ddagger}_{OH}$ ist für Δ^5-Cholesten um den Faktor 1,7 grösser als $\Delta G^{\ddagger}_{OH} - \Delta G^{\ddagger}_{H}$. Die entsprechenden $\Delta\Delta G^{\ddagger}$-Werte für die Steroide mit 7-, 8(14) oder 14-Doppelbindung sollten sich näherungsweise um den gleichen Faktor unterscheiden. Unter dieser Voraussetzung lassen sich die Werte $\Delta G^{\ddagger}_{OH} - \Delta G^{\ddagger}_{H}$ und daraus nach Gl.5.4 die ß-Werte für die unsubstituierten Steroidolefine (R=H) abschätzen. Man erhält für Δ^7-Cholesten: ß≈1,7 Mol|l,
für $\Delta^{8(14)}$-Ergosten: ß≈0,014 Mol|l,
für Δ^{14}-Ergosten: ß≈2,3 Mol|l.

Tabelle: Reichweite des induktiven Effekts auf die Reaktivität der Doppelbindung gegenüber ·Sens-O_2·

Steroid	ß [Mol|l] für			$\Delta\Delta G^{\ddagger}$ [kcal|Mol]	
	R=H	R=OH	R=OAc	$\Delta G^{\ddagger}_{OH}-\Delta G^{\ddagger}_{H}$	$\Delta G^{\ddagger}_{OAc}-\Delta G^{\ddagger}_{OH}$
	0,83	3,22	>200	0,79	>2,4
	0,77	1,18	2,45	0,25	0,43
	-	1,80	1,95	-	0,047
	-	0,015	0,0165	-	0,056
	-	2,40	2,5	-	0,024

T 5.3 +I-Effekte

T 5.3.0 Zur Definition des +I-Effekts

Unter dem +I-Effekt versteht man nach STAAB [12] die elektrostatische Wirkung eines elektronenabgebenden Substituenten auf seine intramolekulare Umgebung. Zu +I-Substituenten gehören auch Alkylgruppen an einer C=C-Doppelbindung, da ein tetraedrisches C-Atom eine kleinere Elektronegativität besitzt als ein trigonales C.

Alkylgruppen erhöhen ausserdem durch Hyperkonjugation die Elektronendichte an der C=C-Doppelbindung. Da die Hyperkonjugation jedoch nur wenig zum Gesamteffekt beiträgt [12], wird sie im folgenden vernachlässigt.

T 5.3.1 +I-Effekte bei Steroidolefinen mit einer trisubstituierten Doppelbindung

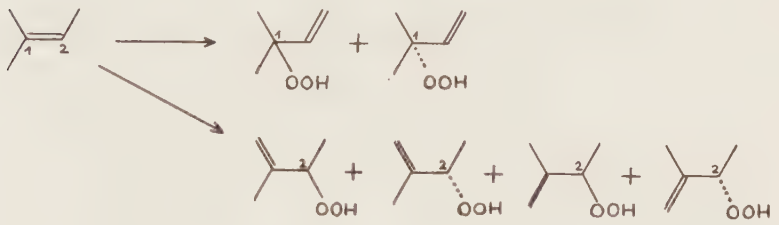
Nach GOLLNICK [3] ist eine trisubstituierte Doppelbindung um etwa 2 kcal Mol reaktiver gegenüber ·Sens-O_2· als eine disubstituierte und um etwa den gleichen Betrag reaktionsträger als eine tetrasubstituierte Doppelbindung. Er führt dies auf den durch die Alkylgruppen hervorgerufenen induktiven Effekt und auf die Hyperkonjugation zurück.

Wenn die von mir oben (T 5.2.1) gegebene Erklärung richtig ist, die besagt, dass ein -I-Substituent auf das benachbarte C-Atom der Doppelbindung einen stärkeren Effekt ausübt als auf das vom Substituenten entferntere C-Atom, so sollte das gleiche auch für den +I-Effekt eines Alkylsubstituenten gelten: Das höher alkylsubstituierte Ende einer trisubstituierten Doppelbindung sollte reaktiver gegenüber ·Sens-O_2· sein als das niedriger substituierte.

Das hierzu in unserem Arbeitskreis vorliegende Material wurde in dieser Hinsicht noch nicht systematisch untersucht. Beispielsweise liefern Olefine vom Typ $(CH_3)_2C{=}CHR$ (R = Alkyl) nach SCHULTE-ELTE [10] und nach OHLOFF, KLEIN u. SCHENCK [7] bei der photosensibilisierten O_2-Übertragung Hydroperoxydgemische der Zusammensetzung:

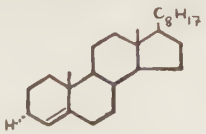
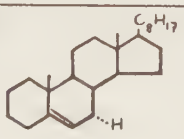
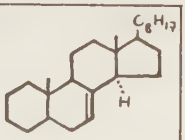
tertiäres Hydroperoxyd : sekundäres Hydroperoxyd ≈ 55 : 45.

Trimethyläthylen als einfachstes Beispiel besitzt nach GOLLNICK [3] sechs Reaktionszentren, von denen je zwei bzw. je vier zu identischen Produkten führen:



Die auf ein Reaktionszentrum bezogenen Halbwertskonzentrationen wurden zu $ß_{C-1.i}$=0,20 und $ß_{C-2.i}$=0,48 Mol|l bestimmt. Damit ergibt sich ein $\Delta\Delta G^{\ddagger} = \Delta G^{\ddagger}_{C-2.i} - \Delta G^{\ddagger}_{C-1.i}$ = 0,51 kcal|Mol, d.h. der Angriff von ·Sens-O_2· an einem der beiden Reaktionszentren am C-1 benötigt eine kleinere Freie Aktivierungsenthalpie als derjenige an einem der vier Reaktionszentren am C-2 (einstufige Mehrzentrentermination ([9], vgl.T 0.1) vorausgesetzt). $\Delta\Delta G^{\ddagger}$ sollte näherungsweise ΔE_A entsprechen (vgl.[3]).

Die untersuchten Steroidolefine mit einer trisubstituierten Doppelbindung besitzen aus sterischen Gründen jeweils nur ein Reaktionszentrum:

Steroidolefin:			
Reaktionszentrum:	C-5, 3α-H	C-5, 7α-H	C-7, 14α-H
ß = $ß_i$ [Mol|l]:	0,83	0,77	1,7 *

* berechnet (vgl. T 5.2.4)

Bei allen drei Olefinen sind - nach Betrachtung der DREIDING-Stereomodelle - die Reaktionszentren sterisch gut zugänglich; die im Terminationsschritt wandernden Allylwasserstoffe ragen übereinstimmend etwa 1,0 Å aus der Doppelbindungsebene hervor. Näherungsweise sollten daher die Aktivierungsentropien $\Delta S^{\ddagger}$ für die drei Verbindungen gleichgross sein. Energetisch sind die Reaktionszentren jedoch nicht gleichwertig: Beim Δ^4- und Δ^5-Cholesten greift $\cdot Sens\text{-}O_2\cdot$ am höher substituierten Ende der Doppelbindung an (entspr. einem Angriff am C-1 des Trimethyläthylens), beim Δ^7-Cholesten am niedriger substituierten Ende (entspr. einem Angriff am C-2 des Trimethyläthylens). Während Δ^4- und Δ^5-Cholesten sich im ß-Wert (und damit im $\Delta G^{\ddagger}$-Wert) kaum unterscheiden, erhält man für die Differenz $\Delta G^{\ddagger}_{\Delta^7\text{-Chol.}} - \Delta G^{\ddagger}_{\Delta^4\text{-Chol.}} = 0{,}42$ kcal|Mol und für $\Delta G^{\ddagger}_{\Delta^7\text{-Chol.}} - \Delta G^{\ddagger}_{\Delta^5\text{-Chol.}} = 0{,}46$ kcal|Mol in guter Übereinstimmung mit dem beim Trimethyläthylen gefundenen Wert von 0,51 kcal|Mol.

Nach diesen Befunden ist eine trisubstituierte Doppelbindung durch den +I-Effekt am dialkylsubstituierten C-Atom um etwa 0,4 - 0,5 kcal|Mol reaktiver gegenüber $\cdot Sens\text{-}O_2\cdot$ als am monoalkylsubstituierten C-Atom.

Diese Entfernungsabhängigkeit des +I-Effektes vermag auch zu erklären, dass Olefine mit einer terminalen Doppelbindung CH_2=CRR' (R u. R'= Alkyl) im allgemeinen nur sehr langsam von $\cdot Sens\text{-}O_2\cdot$ angegriffen werden [10,11] (wegen der obligaten Allylverschiebung kann ein Angriff nur am terminalen C-Atom erfolgen), während Olefine mit einer symmetrisch disubstituierten Doppelbindung RCH=CHR' noch mit messbarer Geschwindigkeit photosensibilisiert O_2 aufnehmen [3,10].

T 5.4 Sterische und Ringspannungs-Effekte

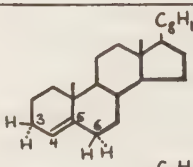
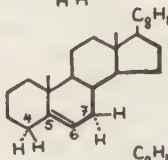
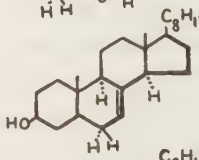
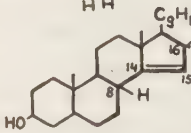
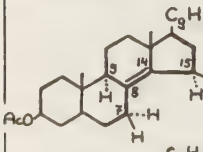
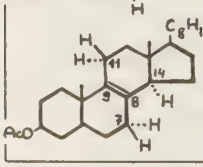
Die bei der photosensibilisierten O_2-Übertragung auf Olefine häufig gefundene Stereoselektivität der Hydroperoxydbildung liess sich bisher stets ausreichend mit den für einen cyclischen Terminationsschritt erforderlichen sterischen Voraussetzungen erklären: ·Sens-O_2· muss sich mit seinem "O_2-Ende" bis etwa auf Bindungsabstand sowohl der C=C-Doppelbindung als auch einem Allyl-H nähern können [3, 9].

Aus der Tabelle geht hervor, dass die in dieser Arbeit untersuchten Steroidolefine mit einer Doppelbindung in 4-, 5-, 7-, 8(14)- und 8(9)-Position in Übereinstimmung mit der Regel vom rückwärtigen Angriff ("rule of rear attack" [1]) nahezu ausschliesslich von der α-Seite angegriffen werden. Einem ß-seitigen Angriff unterliegen nur das Δ^{14}-Steroid, 3ß-Hydroxy-Δ^4-cholesten [6] und 7α-substituiertes $\Delta^{8(14)}$-Steroid. In allen Fällen ragen die bei der Reaktion abgelösten Allylwasserstoffe nach Betrachtung der DREIDING-Stereomodelle mindestens 0,8 Å aus der Doppelbindungsebene hervor.

Beim $\Delta^{8(14)}$-Steroid fällt auf, dass im Terminationsschritt ein 7α-H wesentlich leichter abgelöst wird als ein 9α-H (vgl. die $ß_i$-Werte in der Tabelle), obwohl in beiden Fällen ·Sens-O_2· am C-14 angreift und beide Allylwasserstoffe ca. 1,0 Å aus der Doppelbindungsebene herausragen. Das 7α-H ist zwar mit zwei axialen Wasserstoffen in 1.3-Nachbarstellung etwas weniger abgeschirmt als das 9α-H mit vier 1.3-diaxialen Hinderungen, aber mir erscheint unwahrscheinlich, dass der beobachtete Reaktivitätsunterschied $\Delta G^{\ddagger}_{C\text{-}14,9\alpha\text{-}H} - \Delta G^{\ddagger}_{C\text{-}14,7\alpha\text{-}H} = 1{,}7 - 2{,}2$ kcal Mol allein auf diesen sterischen Effekt zurückzuführen ist (mit ΔE_A=0, T=293°K erhält man für $\Delta\Delta S^{\ddagger}$ -6 cal|Grad·Mol).

Wahrscheinlicher ist folgende Erklärung: Ein Angriff von ·Sens-O_2· am C-14 unter Ablösung des 9α-H bedingt eine Verschiebung der 8(14)-Doppelbindung in die 8(9)-Stellung, unter Ablösung des 7α-H eine Verschiebung in die 7-Position. Das Steroidgerüst mit einer 7- oder 8(14)-Doppelbindung ist nun mit DREIDING-Stereomodellen nahezu spannungsfrei aufzu-

Tabelle: Reaktionszentren (= Angriffsorte von ·Sens-O_2·) bei der photosensibilisierten O_2-Übertragung auf Steroidolefine

Akzeptor	$\beta_{gem.}$ [Mol/l]	Beobachtete Reaktionszentren i *	β_i [Mol/l]	Theoretisch mögliche weitere Reaktionszentren *
	0,83	C-5, 3α-H(1,0)	≈0,83	C-4, 6β-H(1,0) C-4, 6α-H(0,5) C-5, 3β-H(0,5) **
	0,77	C-5, 7α-H(1,0)	≈0,77	C-6, 4β-H(1,0) C-6, 4α-H(0,5) C-5, 7β-H(0,5)
	1,80	C-7, 14α-H(1,0)	≈1,80	C-7, 9α-H(1,0) C-8, 6β-H(1,0) C-8, 6α-H(0,5)
	2,40	C-15, 8β-H(1,0)	≈2,40	C-14, 16α-H(0,8) C-14, 16β-H(0,8)
	0,0165	C-14, 7α-H(1,0) C-14, 9α-H(1,0) C-8, 15α-H(0,8)	≈0,021 0,4-1,0 ≈0,09	C-8, 15β-H(0,8)*** C-14, 7β-H(0,5)
	0,009	C-9, 7α-H(1,0) C-9, 14α-H(1,0) C-8, 11α-H(0,8)	<0,02 ≈0,04 >0,03	C-9, 7β-H(0,5) C-8, 11β-H(0,8)

* Die in Klammern stehenden Zahlen geben die ungefähre Schwerpunktslage der betreffenden Allylwasserstoffe über bzw. unter der C=C-Doppelbindungsebene an (in Å, an DREIDING-Stereomodellen bestimmt).

** Bei 3α-OH-Substitution erfolgt der Angriff von ·Sens-O_2· hier [6].(Das 3β-H kann durch Konformationsisomerie des Ringes A ca. 1,0 Å aus der Doppelbindungsebene herausragen.)

*** Bei 7α-Substitution wird auch dieses Reaktionszentrum zur Produktbildung verwendet.

bauen, während eine 8(9)-Doppelbindung den Ring C in eine stark verspannte (BAYER-Spannung) Halbwannenform zwingt. Da bereits im Übergangszustand der Terminationsreaktion die Konformation des Reaktionsproduktes präformiert wird, ist es denkbar, dass die zum Δ^8-14α-Hydroperoxyd führende Reaktion eine höhere Aktivierungsenergie benötigt als die zum Δ^7-14α-Hydroperoxyd führende.

Für die Richtigkeit dieser Deutung spricht, dass 3ß-Acetoxy-Δ^8-cholesten merklich reaktiver gegenüber ·Sens-O_2· ist als 3ß-Acetoxy-$\Delta^{8(14)}$-ergosten (vgl. die ß-Werte in der Tabelle).

Für die photosensibilisierte O_2-Übertragung auf Δ^7-Steroid, die ausschliesslich zum $\Delta^{8(14)}$-7α-Hydroperoxyd führt (Reaktionszentrum: C-7, 14α-H), obwohl die Bildung auch von Δ^8-7α-Hydroperoxyd zu erwarten wäre (Reaktionszentrum: C-7, 9α-H), gelten die gleichen Argumente wie für das $\Delta^{8(14)}$-Steroid.

Anscheinend ist auch für die gefundene Selektivität der Photohydroperoxydierung von Δ^{14}-Steroid ein Ringspannungseffekt verantwortlich: Nach Stereomodellbetrachtung war ein α-seitiger Angriff von ·Sens-O_2· zu erwarten, der unter Ablösung des quasi-axialen 16α-H zum Δ^{15}-14α-Hydroperoxyd führen sollte. Im Modell zeigt sich jedoch, dass die 15-Doppelbindung eine sehr starke BAYER-Spannung des mit Ring C trans-verknüpften Ringes D bewirkt (das mag ein Grund dafür sein, dass Δ^{15}-Steroide bisher unbekannt sind). Offenbar liegt dadurch das Energieniveau des Übergangszustandes so hoch, dass keine Reaktion stattfindet. Der ß-seitige Angriff an C-15 unter Ablösung des 8ß-H erscheint nach Modellbetrachtung vor allem durch die 1.3-Nachbarstellung der 18- und der 19-Methylgruppe zum 8ß-H erschwert. Da jedoch der für 3ß-Hydroxy-Δ^{14}-ergosten bestimmte ß-Wert kaum grösser ist als der für 3ß-Hydroxy-Δ^7-cholesten, kann der Abschirmeffekt nur klein sein.

Die in allen übrigen Fällen gebildeten bzw. theoretisch möglichen Hydroperoxyde weisen nach Stereomodellbetrachtung etwa die gleiche, geringe BAYER-Spannung auf wie die Ausgangsprodukte. Die gefundene Stereoselektivität kann ausschliesslich auf die Abschirmung der Molekülоberseite durch die 18- und die 19-Methylgruppe und auf das Vorhandensein von nur jeweils einem axialen, α-ständigen Allylwasserstoff zurückgeführt werden.

Die aufgeführten Befunde lassen den Schluss zu, dass bei der photosensibilisierten Hydroperoxydierung von Cycloolefinen diejenigen der möglichen Reaktionszentren bevorzugt von $\cdot Sens\text{-}O_2\cdot$ angegriffen werden,

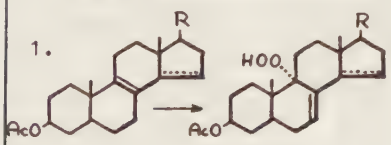
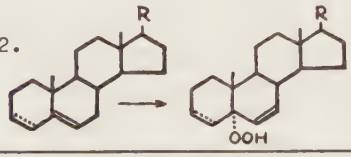
1.) deren Doppelbindungs-C-Atom eine möglichst ungehinderte Annäherung von $\cdot Sens\text{-}O_2\cdot$ gestattet (vgl.[3,5]),
2.) deren abzulösender Allylwasserstoff möglichst weit (>0,5 Å) aus der Doppelbindungsebene herausragt (vgl.[3,5]),
3.) die bei der obligatorischen Doppelbindungsverschiebung [3,9] Produkte mit einem möglichst ungespannten Ringsystem ergeben.

T 5.5 Konjugationseffekt einer nichtreagierenden konjugierten Doppelbindung

Die als Mesomerie [12] bzw. Resonanz [14] bekannte Wechselbeziehung zwischen π-Elektronen konjugierter Doppelbindungen führt bei 1.3-Dienen zu einer Stabilisierung des Molekül-Grundzustandes um wenige kcal/Mol. Experimentell wurden z.B. die Mesomerieenergien für 1.3-Butadien zu 2,7-3,0, für 2.3-Dimethyl-1.3-butadien zu 1,6-2,1 und für 1.3-Cyclopentadien zu 1,6-6,0 kcal/Mol bestimmt [14].

Die im Rahmen dieser Arbeit untersuchten s-trans-Diene, die aus sterischen und energetischen Gründen jeweils nur mit einer Doppelbindung gegenüber ·Sens-O_2· reagieren, sind um $\Delta\Delta G^{\ddagger} \approx 1{,}0\text{-}1{,}3$ kcal/Mol reaktionsträger als die entsprechenden Mono-olefine (Tabelle); dabei scheint es ohne Belang zu sein, ob im Verlauf der Reaktion das Konjugationssystem erhalten bleibt (Beispiel 1) oder nicht (Beispiel 2 in der Tabelle).

Tabelle: Konjugationseffekt einer konjugierten Doppelbindung

Reaktion	β_i [Mol/l] Dien	Olefin	$\Delta\Delta G^{\ddagger}$ [kcal/Mol] = $\Delta G^{\ddagger}_{Dien} - \Delta G^{\ddagger}_{Olefin}$
1. 	0,105*	0,02-0,011**	0,96-1,3
2. 	4,1	0,77	0,97

R = C_8H_{17} bzw. im Falle der $\Delta^{8.14}$-Verbindung C_9H_{19}

* $\beta_{gem.}$=0,10; $c_i \approx 0{,}95$ (vgl. T 3.8)

** $\beta_{gem.}$=0,009; c_i=0,45-0,80 (vgl. T 3.6)

Dieser Befund legt nahe anzunehmen, dass das Energieniveau des Übergangszustandes in beiden Fällen um den Betrag der Mesomerieenergien (E_M) erhöht wird. Dabei sind die gefundenen $\Delta\Delta G^{\ddagger}$-Werte sicher kleiner als die (nicht bekannten) E_M-Werte der Diene: Durch Einführung der konjugierten Doppelbindung ändert sich die Molekül-Geometrie dahingehend, dass die Reaktionszentren für ·Sens-O_2· leichter zugänglich werden ($T\cdot\Delta\Delta S^{\ddagger}>0$), d.h. die Änderungen der Freien Aktivierungsenthalpie sollten um diese sterischen Anteile kleiner sein als die Mesomerieenergien. Diese Deutung dürfte zumindest für das $\Delta^{3,5}$-Cholestadien zutreffen, dessen Konjugationssystem im Verlaufe der Reaktion aufgehoben wird (Beispiel 2 in der Tabelle).

Im Falle des Beispiels 1 (Tabelle) ist jedoch folgendes zu berücksichtigen: Während 3ß-Acetoxy-Δ^8-cholesten einen stark winkel-verspannten Ring C besitzt, der die Doppelbindung gegenüber ·Sens-O_2· zusätzlich aktiviert (vgl. T 5.4), ist das 8.14-Dien im DREIDING-Modell fast spannungsfrei aufzubauen. Der gefundene $\Delta\Delta G^{\ddagger}$-Wert dürfte demnach grösser sein als es der Desaktivierung durch die 14-Doppelbindung entspricht *. Da der Ringspannungseffekt in der Grössenordnung von $\Delta\Delta G^{\ddagger}$ liegen kann (vgl. T 5.4), ist es möglich, dass die Aktivierungsenergie der Terminationsreaktion in diesem Falle, in dem im Reaktionsprodukt die allylverschobene Doppelbindung in Konjugation zur nichtreagierenden Doppelbindung steht, kaum bzw. nur um einen Teilbetrag der Mesomerieenergie angehoben wird. Eine Abschätzung des mesomeren Effekts der nichtreagierenden Doppelbindung ist daher hier nicht möglich.

Leider sind in der Literatur keine $ß_i$-Wertepaare für transoide Diene und ihre entsprechenden Monoolefine zu finden, die zum Vergleich herangezogen werden könnten. Aus der Reaktionsweise der Neo-abietinsäure (vgl. T 3.8) ist allerdings zu entnehmen, dass die Erhaltung des Konjugationssystems im Terminationsschritt der photosensibilisierten Hydroperoxydierung energetisch begünstigt ist.

---

* Im Beispiel 2 (Tabelle) weisen Olefin und Dien nach Modellbetrachtung nur geringe Winkelspannungen auf.

T 5.6 Einfluss einer konjugierten Ketogruppe auf die Reaktivität der Doppelbindung gegenüber $\cdot Sens\text{-}O_2\cdot$

Die Einführung einer Ketogruppe in Nachbarstellung zu einer Doppelbindung bewirkt sowohl eine Mesomeriestabilisierung des konjugierten Systems (die Mesomerieenergien E_M liegen in der Grössenordnung derjenigen von 1.3-Dienen, Beispiel: Crotonaldehyd E_M=2,4 kcal/Mol [14]) als auch eine Verschiebung von Elektronen zum elektronegativen Carbonylsauerstoff (vgl.[12]).

Demnach könnte eine zur Doppelbindung in Konjugation stehende C=O-Gruppe die Aktivierungsenergie der Reaktion $\cdot Sens\text{-}O_2\cdot + A \rightarrow AO_2 + Sens$ nicht nur um E_M erhöhen (vgl. T 5.5), sondern auch um den Betrag, der dem -I-Effekt des Carbonylsauerstoffs entspricht. Infolge der Entfernungsabhängigkeit polarer Effekte sollte das der C=O-Gruppe benachbarte C-Atom der Doppelbindung stärker an π-Elektronen verarmt und damit weniger attraktiv für einen Angriff von $\cdot Sens\text{-}O_2\cdot$ sein als das Doppelbindungs-C in 3-Stellung zur Carbonylgruppe.

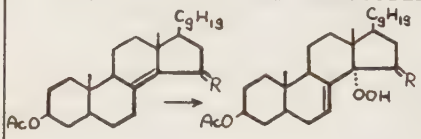
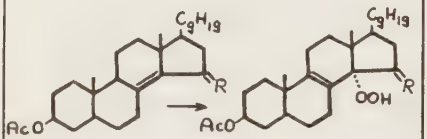
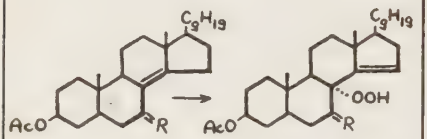
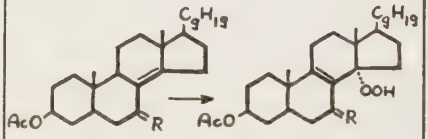
Wie nun die Tabelle zeigt, wird die Freie Aktivierungsenthalpie um $\Delta\Delta G^{\ddagger} > 3$ kcal/Mol erhöht, wenn Carbonylsauerstoff und Angriffsort von $\cdot Sens\text{-}O_2\cdot$ an benachbarten C-Atomen liegen (Beispiele 1, 2 und 3). Dies lässt sich ausreichend erklären durch die Aufhebung des konjugierten Systems im Reaktionsprodukt (E_M-Werte für vergleichbare Verbindungen konnten allerdings nicht gefunden werden) und den zusätzlichen induktiven Effekt der Carbonylgruppe, der etwa dem einer OH-Gruppe entspricht (σ_I für $-COCH_3$: +0,27, für -OH: +0,25 [12]; $\Delta\Delta G^{\ddagger}$= 0,8 - 2,0 kcal/Mol für Allyl-OH, vgl. T 5.2.2).

Dagegen wird in den Beispielen 4 und 5 (Tabelle), in denen $\cdot Sens\text{-}O_2\cdot$ in Homoallylstellung zur C=O-Gruppe angreift, die Reaktivität der Doppelbindung nur um $\Delta\Delta G^{\ddagger}$ = 0,3 - 1,0 kcal/Mol herabgesetzt. Dieser Betrag ist kaum grösser als der für eine Homoallyl-OH-Gruppe gefundene (nach T 5.2.1: 0,25 kcal/Mol).

Der beobachtete geringe Effekt kann folgende Ursachen haben:

a) Da sowohl im Ausgangs- als auch im Reaktionsprodukt Doppelbindung und C=O-Gruppe in Konjugation zueinander stehen, ist es denkbar, dass das Energieniveau des Übergangs-

Tabelle: Einfluss einer konjugierten Ketogruppe auf die Reaktivität der Doppelbindung gegenüber ·Sens-O_2·

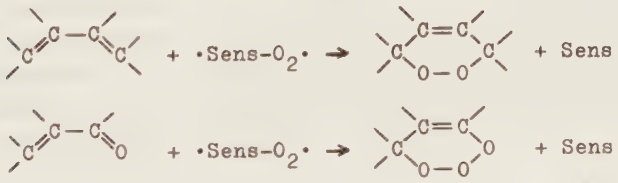
Reaktion	β_i [Mol/l] R = O	β_i [Mol/l] R = H_2	$\Delta\Delta G^{\ddagger}$[kcal/Mol]= $\Delta G^{\ddagger}_{R=O} - \Delta G^{\ddagger}_{R=H_2}$
	>200	0,021	>5,3
	>200	0,4-1,0	>3,1
	>200	≈0,09	>4,6
	2,3	0,4-1,0	0,33-1,0
	0,37-0,54 *	0,22**	0,30-0,52

* $\beta_{gemessen}$=0,37, c_i=0,67-1,0 [10]

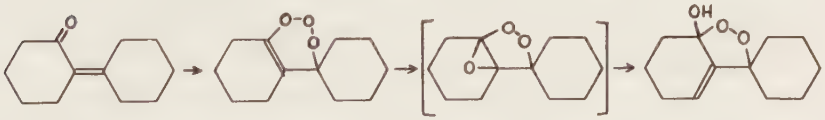
** $\beta_{gem.}$=0,056 [10], c_i=0,25 (vier identische Reaktionszentren nach Stereomodellbetrachtung)

zustandes nicht um den Betrag der Mesomerieenergie erhöht wird ("Tunneleffekt"). Diese Deutung stimmt mit der für das 8.14-Dien gegebenen überein (vgl. T 5.5). In den betrachteten Beispielen geht überdies das konjugierte System während der Reaktion aus der cis- in die trans-Stellung über, die im allgemeinen stärker mesomeriestabilisiert ist [12].

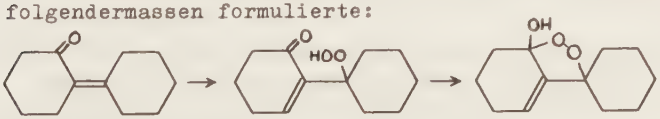
b) Es bestünde die Möglichkeit, dass die photosensibilisierte O_2-Übertragung in diesen Fällen nicht nach dem Mechanismus der Hydroperoxydierung von Monoolefinen, sondern analog zu dem der Endoperoxydbildung aus cisoiden 1.3-Dienen * verläuft:



Die entstehenden "Pseudo-ozonide" könnten sich intramolekular etwa folgendermassen stabilisieren (am Beispiel des Cyclohexyliden-cyclohexanon-(2) formuliert):



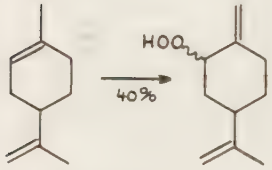
Das Endprodukt wäre identisch mit dem von SCHULTE-ELTE [10] isolierten Hydroperoxy-ketal, dessen Bildung er folgendermassen formulierte:



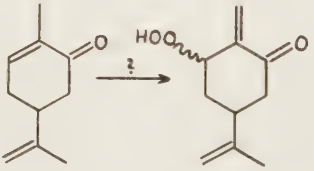
* Vgl. die photosensibilisierte Sulfinsäuresynthese aus Thiocarbamiden und aus Thiosemicarbazonen, die nach SCHENCK [8] möglicherweise analog zur photosensibilisierten Hydroperoxydsynthese aus Olefinen (Angriff von •Sens-O_2• an der C=S-Doppelbindung) verläuft.

Die unter b) gegebene Deutung steht nicht im Widerspruch zu der Reaktionsträgheit des $\Delta^{8(14)}$-15-Ketons (Beispiel 1 bzw. 2 in der Tabelle), da hier wegen der Position der Carbonylgruppe am Fünfring die sterischen Voraussetzungen zu einer photosensibilisierten 1.4-Addition von O_2 an das konjugierte System nicht gegeben sind.

Hinweise für oder gegen eine der beiden Möglichkeiten sollten sich durch Untersuchung der photosensibilisierten O_2-Übertragung z.B. auf (+)-Carvon im Vergleich zu der bereits von SCHROETER [11] eingehend untersuchten O_2-Übertragung auf (+)-Limonen ergeben: Sollte (+)-Carvon als Olefin mit einer transoiden konjugierten Ketogruppe photosensibilisiert Sauerstoff aufnehmen unter Erhaltung der Konjugation im Reaktionsprodukt, so spräche dieser Befund für die unter a) aufgeführte Möglichkeit, bleibt es dagegen stabil gegenüber ·Sens-O_2·, so wäre dies ein Hinweis auf die unter b) gegebene Deutung.



(+)-Limonen



(+)-Carvon

T 5.7 Zusammenfassung

Den Einfluss verschiedener Substituenten auf die Reaktivität einer C=C-Doppelbindung gegenüber photosensibilisierter Hydroperoxydierung untersuchte ich an Steroiden mit einer tri- oder tetrasubstituierten Doppelbindung im Ringgerüst.

Quantitative Gesetzmässigkeiten für Substituenteneffekte konnten erhalten werden, indem aus der Produktverteilung der entstehenden Hydroperoxyde (T 3) und aus den für substituierte und entsprechend unsubstituierte Akzeptoren gemessenen Halbwertskonzentrationen (ß-Werte) (T 4) die Änderungen der Freien Aktivierungsenthalpien ($\Delta\Delta G^{\ddagger}$) für die Terminationsreaktion $\cdot Sens\text{-}O_2\cdot + A \xrightarrow{k3} AO_2 + Sens$ bestimmt wurden. Da die Mehrzahl der untersuchten Akzeptoren ß-ständige Substituenten besassen und von $\cdot Sens\text{-}O_2\cdot$ α-seitig angegriffen wurden, konnten sterische Wechselwirkungen zwischen Substituent und Reaktionsort weitgehend ausgeschlossen werden. Die gefundenen $\Delta\Delta G^{\ddagger}$-Werte sollten demnach näherungsweise den Änderungen der Aktivierungsenergien (ΔE_A) entsprechen.

Danach erniedrigen polare Substituenten, die Elektronen aus dem Alkylrest zu sich heranziehen (d.h. die einen -I-Effekt ausüben), die Reaktivität der C=C-Doppelbindung wie folgt:

eine Allyl-OH-Gruppe um 0,8 - 2,0 kcal/Mol
(bei einem Angriff von $\cdot Sens\text{-}O_2\cdot$ in 2-Stellung zum CHOH um ca. 1,7 - 2,0 kcal/Mol, bei einem Angriff in 3-Stellung um ca. 0,8 - 1,3 kcal/Mol),

eine Allyl-Acetoxygruppe um ca. 2,5 - 3,3 kcal/Mol,

ein Substituent in Homoallylstellung um folgende Beträge: OH ca.0,25, OCH_3 ca.0,39, OAc ca.0,67, F ca.0,86, Cl ca.0,97, Br ca.1,04 kcal/Mol.

Der polare Effekt dieser Homoallylsubstituenten lässt sich mit der HAMMETT-Gleichung befriedigend beschreiben, wenn man als Substituentenkonstanten die für den Einfluss von meta-Substituenten in aromatischen Verbindungen

gültigen σ_{meta}-Werte einsetzt (Reaktionskonstante ρ=-1,9 für Δ^5-Cholesten mit 3ß-Substituenten).

Die Erniedrigung der Doppelbindungsreaktivität durch einen -I-Substituenten (OH, OAc) in einem Abstand von 4 - 6 C-C-Einfachbindungen ist zwar noch nachweisbar, aber mit $\Delta\Delta G^{\neq}$<0,1 kcal/Mol vernachlässigbar klein.

Für den +I-Effekt von Alkylgruppen an Doppelbindungen fand GOLLNICK [3] eine Erniedrigung der Aktivierungsenergie der Terminationsreaktion um ca. 2 kcal/Mol pro hinzukommende Alkylgruppe. Unter der Annahme, dass die Reaktion $\cdot$Sens-$O_2\cdot$ + A -> AO_2 + Sens einstufig unter Mehrzentrentermination verläuft, lässt sich zeigen, dass eine trisubstituierte Doppelbindung am dialkylsubstituierten C-Atom um 0,4 - 0,5 kcal/Mol reaktiver ist als am monoalkylsubstituierten C-Atom.

Zusammenfassend lässt sich der Einfluss polarer Substituenten dahingehend deuten, dass jede Zunahme (Abnahme) der Elektronendichte an der C=C-Doppelbindung zu einer Erniedrigung (Erhöhung) der Aktivierungsenergie der Terminationsreaktion führt. Der Effekt ist umso grösser, je polarer der Substituent und je kleiner der Abstand zwischen Doppelbindung und Substituent ist. Dabei unterliegt das dem Substituenten zugekehrte C-Atom der Doppelbindung einem stärkeren induktiven Einfluss als das abgekehrte. Diese Ergebnisse stehen in Übereinstimmung mit dem bereits bekannten "elektrophilen" Charakter von $\cdot$Sens-$O_2\cdot$([3,10,11], vgl. auch T 0.1).

Die gefundene Selektivität der Produktbildung bei der photosensibilisierten Hydroperoxydsynthese aus Steroidolefinen mit einer Doppelbindung in 4-, 5-, 7-, 8-, 8(14)- oder 14-Stellung entspricht nach Betrachtung an Stereomodellen den erforderlichen sterischen Voraussetzungen für die Ausbildung des cyclischen Übergangszustandes zwischen $\cdot$Sens-$O_2\cdot$ und Akzeptor (vgl. T 0.1). Die allerdings mit sterischen Abschirmeffekten nicht erklärbare Benachteiligung bzw. das völlige Ausbleiben der Bildung von Δ^8-Hydroperoxyden aus $\Delta^{8(14)}$- bzw. Δ^7-Steroid sowie von Δ^{15}-14α-Hydroperoxyd aus Δ^{14}-Steroid wird auf die an Modellen zu beobachtenden

starken BAYER-Spannungen der Δ^8- bzw. Δ^{15}-Verbindungen zurückgeführt. Die durch diese Ringspannungseffekte hervorgerufene Erhöhung der Freien Aktivierungsenthalpie liegt in der Grössenordnung von $\Delta\Delta G^{\ddagger}$=1-2 kcal|Mol.

Über die Grösse des mesomeren Effekts einer konjugierten nichtreagierenden trans-Doppelbindung auf die Aktivierungsenergie der Terminationsreaktion ist mit dem bisher vorliegenden Versuchsmaterial keine definitive Aussage möglich, da durch die Einführung der konjugierten Doppelbindung die Molekülgeometrie nicht unwesentlich verändert wird. Für den Fall, dass im Photohydroperoxyd die Konjugation aufgehoben ist, scheint die Erhöhung der Aktivierungsenergie der Grösse der Mesomerieenergie (Konjugationsenergie) zu entsprechen, während sie für den Fall der im Reaktionsprodukt erhalten gebliebenen Konjugation wahrscheinlich wesentlich kleiner ist. (Für die untersuchten Beispiele wurden $\Delta\Delta G^{\ddagger}$-Werte von ca. 1 kcal|Mol gefunden. Diese Werte setzen sich aus mesomeren, sterischen und Ringspannungsanteilen zusammen, die sich zum Teil gegenseitig kompensieren.)

Eine konjugierte Carbonylgruppe erhöht die Freie Aktivierungsenthalpie der Terminationsreaktion um $\Delta\Delta G^{\ddagger}>3$ kcal/Mol, wenn $\cdot$Sens-$O_2\cdot$ an dem der Ketogruppe benachbarten C-Atom der Doppelbindung angreift. Dieser Befund wird mit zwei gleichsinnig wirkenden Einflüssen erklärt: der Aufhebung der Konjugation im Reaktionsprodukt und dem starken Elektronenzug (-I-Effekt) des Carbonylsauerstoffs. Kann der Angriff von $\cdot$Sens-$O_2\cdot$ an dem der Ketogruppe abgewandten Ende der Doppelbindung erfolgen (Erhaltung der Konjugation im Reaktionsprodukt), so wird nur eine Erhöhung um $\Delta\Delta G^{\ddagger}$= 0,3 - 1,0 kcal/Mol gefunden. Dieser kleine Wert deutet darauf hin, dass der Einfluss der C=O-Gruppe in diesem Fall im wesentlichen auf den induktiven Effekt beschränkt bleibt.

T 5.8 Literaturverzeichnis zu T 5

[1] L.F.Fieser u. M.Fieser, Steroids, Reinhold Publ.Corp., New York 1959

[2] S.Glasstone, K.J.Laidler u. H.Eyring, The theory of rate processes, McGraw-Hill Book Comp., New York 1941

[3] K.Gollnick, Dissertation Göttingen 1962, veröffentlicht unter: G.O.Schenck u. K.Gollnick, Über die schnellen Teilprozesse photosensibilisierter Substrat-Übertragungen - Untersuchungen über Chemismus und Kinetik der durch Xanthenfarbstoffe photosensibilisierten O_2-Übertragungen, Forschungsberichte des Landes Nordrhein-Westfalen Nr.1256, Westdeutscher Verlag Köln 1963

[4] H.H.Jaffé, A reexamination of the Hammett equation, Chem.Reviews 53,191 (1953)

[5] A.Nickon u.J.F.Bagli, Reactivity and geometry in allylic systems - Stereochemistry of photosensitized oxygenation of mono-olefines, J.Amer.chem.Soc.83,1498 (1961)

[6] A.Nickon u. W.L.Mendelson, Stereospecific preparation of epoxyketones by photochemical oxygenation, J.Amer.chem.Soc.85,1894 (1963)

[7] G.Ohloff, E.Klein u. G.O.Schenck, Darstellung von "Rosenoxyden" und anderen Hydropyran-Derivaten über Photohydroperoxyde, Angew.Chem.73,578 (1961)

[8] G.O.Schenck, Aufgaben und Möglichkeiten der präparativen Strahlenchemie, Angew.Chem.69,579 (1957)

[9] G.O.Schenck, Mehrzentrentermination (Plenary Lecture), Preprint - Fifth International Symposium on Free Radicals (Uppsala, 6.u.7.Juli 1961). Erschienen als Heft 120 der Arbeitsgemeinschaft Forschung, Land Nordrhein-Westfalen, Westdeutscher Verlag Köln 1963

[10] K.H.Schulte-Elte, Zum Verlauf der photosensibilisierten O_2-Übertragung auf verschiedene Mono-Olefine, alkylsubstituierte Furane und ein acyclisches 1,3-Dien, Dissertation Göttingen 1961

[11] S.Schroeter, Zur photosensibilisierten Sauerstoffübertragung auf (+)-Limonen, (+)-Carvomenthen und (+)-Δ^3-Caren, Dissertation Göttingen 1962

[12] H.A.Staab, Einführung in die theoretische organische Chemie, Verlag Chemie Weinheim 1959

[13] R.W.Taft jr., Separation of polar, steric and resonance effects in reactivity, in: M.S.Newman, Steric effects in organic chemistry, John Wiley and Sons, London 1956

[14] G.W.Wheland, Resonance in organic chemistry, John Wiley and Sons, New York u. London 1955

T 6 KURZE ZUSAMMENFASSUNG DER ERGEBNISSE

Ich untersuchte den Verlauf der photosensibilisierten Sauerstoffübertragung auf Steroidolefine mit einer tri- oder tetrasubstituierten Doppelbindung und auf heteroannulare konjugierte Steroiddiene. Ich klärte die Strukturen der gebildeten Peroxyde auf bzw. machte sie wahrscheinlich und bestimmte den Einfluss verschiedenartiger Substituenten auf die Reaktivität olefinischer Doppelbindungen gegenüber ·Sens-O_2·.

Im einzelnen wurden Δ^4-, Δ^5-, Δ^7-, Δ^8-, $\Delta^{8(14)}$-, Δ^{14}-, $\Delta^{7.14}$-, $\Delta^{8.14}$- und $\Delta^{3.5}$-Steroide mit Cholestan- oder Ergostan-Seitenkette der photosensibilisierten O_2-Übertragung unterworfen. Im Falle des 3ß-Acetoxy- und 3ß-Hydroxy-$\Delta^{8(14)}$-ergosten (T 1) und des 3ß-Acetoxy-Δ^7-cholesten (T 2) wurde eine eingehende Produktanalyse durchgeführt; in den übrigen Fällen (T 3) gelang es, die Strukturen der gebildeten Peroxyde aus kinetischen, dünnschichtchromatographischen und polarimetrischen Befunden sowie durch Vergleich der Reaktionsverläufe mit bereits bekannten Beispielen (T 1, T 2, Literatur) abzuleiten.

Die beobachtete Stereoselektivität der Hydroperoxydbildung aus Steroidolefinen wird auf folgende Faktoren zurückgeführt (T 5):

1. Die Abschirmung der Molekülоberseite durch die 18- und die 19-Methylgruppe erschwert eine ß-seitige Annäherung von ·Sens-O_2· an die Doppelbindung, während ein α-seitiger Angriff nicht behindert wird (vgl. T 0.2).

2. Zur Ausbildung des cyclischen Übergangszustandes (vgl. T 0.1) bedarf es eines geeigneten Allylwasserstoffs, der genügend weit aus der Doppelbindungsebene herausragt. Äquatorial fixierter Wasserstoff scheint hierzu ungeeignet zu sein.

3. Auch wenn die sterischen Voraussetzungen zur Ausbildung des cyclischen Übergangszustandes erfüllt sind (Punkte 1 u. 2), kann die Terminationsreaktion unterbleiben, wenn das erwartete Produkt starke Winkelspannungen im Ringsystem aufweist.

Aus kinetischen Daten (T 4) bestimmte ich den Einfluss verschiedener, sterisch nicht hindernder Substituenten auf die Aktivierungsenergie der Terminationsreaktion. Ich fand folgendes (T 5):

1. Substituenten, die einen +I-Effekt ausüben, wie z.B. Alkylgruppen an der Doppelbindung, erniedrigen die Aktivierungsenergie (vgl. T 0.1).

2. Substituenten mit einem -I-Effekt, wie z.B. der OH-, Acetoxy- oder Halogen-Rest in Allyl- oder Homoallylstellung zur Doppelbindung, erhöhen die Aktivierungsenergie.

3. Der aktivierende (bzw. desaktivierende) Einfluss ist umso stärker, je grösser der +I- (bzw. der -I-)Effekt des Substituenten und je geringer der Abstand zwischen Substituent und dem von $\cdot$Sens-$O_2\cdot$ angegriffenen C-Atom der Doppelbindung ist.

4. Eine konjugierte, nicht reagierende trans-Doppelbindung erhöht die Aktivierungsenergie um den Betrag der Mesomerieenergie, wenn im Reaktionsprodukt das Konjugationssystem aufgehoben wird.

5. Eine konjugierte Ketogruppe erhöht die Aktivierungsenergie um den Betrag der Mesomerieenergie und zusätzlich um den Wert, der dem -I-Effekt des Carbonylsauerstoffs entspricht, wenn im Reaktionsprodukt die Konjugation aufgehoben wird. Bleibt die Konjugation erhalten, so ist die Erhöhung der Aktivierungsenergie wahrscheinlich nur auf den -I-Effekt des Carbonylsauerstoffs zurückzuführen.

Acylierte Steroidalkohole und transoide Steroiddiene zeigen eine schwache Inhibierung der photosensibilisierten O_2-Übertragung. Unter der Annahme, dass $\cdot$Sens-$O_2\cdot$ desaktiviert wird, erhält man für die Inhibierung Geschwindigkeitskonstanten, die in der gleichen Grössenordnung liegen wie die Zerfallskonstante von $\cdot$Sens-$O_2\cdot$ (T 4).

E X P E R I M E N T E L L E R T E I L

E 0 Allgemeines

E 0.1 Verzeichnis der verwendeten Abkürzungen

Ac_2O	Acetanhydrid
Äquiv.	"Äquivalent" = molares Verhältnis [Mol/Mol]
Chlf.	Chloroform
DMAA	p-Dimethylamino-anilin (siehe E 0.3.1)
DSC	Dünnschichtchromatogramm (siehe E 0.3)
dsc	dünnschichtchromatographisch
d.Th.	der Theorie (bei Ausbeute-Angaben)
Fp	Schmelzpunkt (siehe E 0.2)
HP	Hämatoporphyrin
i.V.	im Vakuum (Wasserstrahl- oder Ölpumpenvakuum)
K	"Kayser" = cm^{-1}
Kat.	Katalysator
kat.	katalytisch
konz.	konzentriert
Kp	Siedepunkt
Lit.	Literatur
Max.	Maximum
MB	Methylenblau
Meol	Methanol
Min.	Minuten
RB	Rose Bengale
Rot.	"Rotation" = spezifische optische Drehung [α] (siehe E 0.2)
Sens.	Sensibilisator
Std.	Stunden
Temp.	Temperatur
TPP	Triphenylphosphin
Umkrist.	Umkristallisation
verd.	verdünnt
Zers.	Zersetzung

E 0.2 Bestimmung der physikalischen Daten

Schmelzpunkte wurden auf einem geeichten KOFLER-Mikroskop-Heiztisch (Proben zwischen Deckgläsern) gemessen. Aufheizgeschwindigkeit in Fp-Nähe 2-3°/min. Es ist stets das Intervall vom Zusammenlaufen des ersten Kristalls bis zur restlosen Schmelze angegeben.

Optische Drehungen wurden in einem lichtelektrischen Polarimeter ZEISS LEP N1 bei 5 verschiedenen Wellenlängen (Hg-Linien) bestimmt. Messgenauigkeit des Geräts ± 0,005° bei Probendurchlässigkeiten bis zu ca. 1 % [7]. Sofern nicht anders angegeben, beziehen sich die angegebenen [α]-Werte auf Chlf. (MERCK, p.a.) als Lösungsmittel, eine Temp. von 20 - 24° und eine Steroidkonzentration von 1-2 g/100 ml (Standardausführung: 10-20 mg Substanz zu 1 ml gelöst und im 10-cm-Mikrorohr, dessen Eigendrehung im Blindversuch eliminiert wurde, gemessen). Die zum Lit.-Vergleich benötigten spezifischen Drehungen bei der D-Linie des Natriums wurden entweder mit einem ZEISS-Halbschattenpolarimeter mit Na-Dampf-Lampe bestimmt oder nach der ersten Näherung des DRUDEschen Ansatzes für die normale Rotationsdispersion [7] berechnet:

$$[\alpha]_D = \frac{c \cdot [\alpha]_{546}}{c+1{,}3727} \quad \text{mit} \quad c = \frac{[\alpha]_{578}}{[\alpha]_{546}-[\alpha]_{578}}$$

Die Angabe "Rot.:" bedeutet, daß die nachfolgenden Werte in der Reihenfolge $[\alpha]_D = [\alpha]_{589}$, $[\alpha]_{578}$, $[\alpha]_{546}$, $[\alpha]_{436}$, $[\alpha]_{405}$, $[\alpha]_{366}$ aufgeführt sind. Ein Strich anstelle eines Wertes gibt an, daß die Messung bei der betreffenden Wellenlänge wegen Absorption der Substanz oder einer in ihr enthaltenen Verunreinigung (z.B. Sens.) nicht möglich war.

Elementaranalysen führte das Mikroanalytische Laboratorium A. BERNHARDT, Mülheim-Ruhr durch. Alle Substanzen wurden vorher i.V. (10^{-2} - 10^{-3} torr) bei Raumtemp. über P_2O_5 getrocknet.

Infrarot-Spektren wurden mit einem BECKMAN-Spektrophotometer IR 4 aufgenommen (KBr-Presslinge, NaCl-Prisma). Unter der angegebenen Nr. kann das Originalspektrum im MPI für Kohlenforschung, Abt. Strahlenchemie, eingesehen werden.

Ultraviolett-Spektren wurden in einem BECKMAN DK 2 oder BAUSCH u. LOMB Spectronic 505 gemessen. Alle Spektren sind in Meol aufgenommen; Ausnahmen sind gekennzeichnet. Die in Klammern gesetzte Zahl gibt die Extinktion bei der betreffenden Wellenzahl an (Wellenzahlen in K = cm^{-1}). Die schwache C=O-Vorbande von acylierten Steroidalkoholen und von Steroidketonen wurde in keinem Fall angegeben.

Kernresonanz-Spektren (Diskussion im theoretischen Teil) wurden mit einem VARIAN A 60 bei 60 MHz mit Tetramethylsilan als innerem Standard gemessen. Lösungsmittel: Deuterochlf.

E 0.3 Spezielle Arbeitsmethoden

E 0.3.1 Dünnschichtchromatographische Analyse

Zur Dünnschichtchromatographie (DSC) wurde eine von der Fa. DESAGA, Heidelberg, gelieferte "Standardausrüstung" verwendet. Die Arbeitsweise folgte im wesentlichen der von STAHL [6] (vgl. auch [3,5,6]) gegebenen Anleitung.

Adsorbens: Kieselgel G (MERCK) in einer Schichtdicke von ca. 0,275 mm auf Glasplatten der Größe 100x200 bzw. 50x200 mm. Aktivierung 1-2 Std. bei 120°. Aufbewahrung der Platten im Exsiccator über $CaCl_2$.

Die Substanzen wurden in möglichst unpolarem Lösungsmittel gelöst und mit Glaskapillaren bzw. Mikropipetten 15 mm vom unteren Plattenrand aufgetragen. Durchmesser der Startflecken bis zu 2 mm. Substanzmengen ca. 10-50 µg.

Laufmittel: Als Standard Cyclohexan/Essigester (85:15 für 3ß-acetylierte Steroide, 70:30 oder 50:50 für 3ß-Hydroxy-Steroide, vgl. [1], außerdem Benzol/Aceton (97:3 oder 90:10).

Entwicklung der Chromatogramme in zylindrischen Trennkammern (DESAGA) vom Durchmesser 120 mm, die mit 80 ml Laufmittel beschickt und deren Wände zur Dampf-Sättigung mit Fließpapier ausgekleidet waren. Eintauchtiefe der Platten ca. 7 mm. Laufstrecke 100 mm (gemessen von der Startlinie). Laufzeit 30-40 Min. Im Anschluß an die Entwicklung wurden die Platten schnell mit Warmluft (Föhn) getrocknet, um eine weitere Wanderung der Substanzen zu vermeiden.

Folgende Sprühreagentien wurden zum Sichtbarmachen der Substanzen verwendet:

$SbCl_3$ in Chlf. (20-prozentige Lösung) [2]. Universalreagens für alle untersuchten Steroide. Diene und Allylverbindungen (ausgenommen α.ß-ungesättigte Ketone) geben schon in der Kälte intensive Färbungen, gesättigte Verbindungen und Monoolefine erst nach Hitzeentwicklung (ca. 5 Min.bei 90-110°). Unter der UV-Analysenlampe (langwelliges UV) intensive Fluoreszenz, vor allem mit α.ß-unges. Ketonen.

2.4-Dinitrophenylhydrazin (0,4-prozentige Lösung in 2n-HCl) [2]. Reagens auf Ketone, die sich durch intensive Gelbfärbung auf schwachgelbem Grund auszeichnen. Allylhydroperoxyde und Allylalkohole geben schwachgelbe Flekken.

p-Dimethylamino-anilin (DMAA) (1,5 g in 25 ml Meol + 25 ml H_2O + 1 ml Eisessig) [4]. Reagens auf Peroxydgruppen. Allylhydroperoxyde geben augenblicklich intensive Rotfärbung, Endoperoxyde reagieren etwas langsamer unter Rotfärbung.

KJ in Eisessig (5-prozentige Lösung) [4]. Reagens auf Hydroperoxyde, die sich durch Braunfärbung zu erkennen geben. Wenig empfindliche Reaktion.

Die R_f-Werte (R_f = Laufstrecke der Substanz : Laufstrecke des Lösungsmittels) der untersuchten Verbindungen waren trotz Einhaltung der standardisierten Arbeitsweise nur unbefriedigend reproduzierbar: ich fand Abweichungen von ±0,05 bei Verwendung von Platten aus verschiedenen Kieselgel-Chargen. Durch Einführung von R_{St}-Werten,

$$R_{St} = \frac{\text{Laufstrecke der untersuchten Substanz}}{\text{Laufstrecke einer Standard-Substanz}},$$

erhielt ich reproduzierbare Ergebnisse mit maximalen Abweichungen von ± 0,02 vom Mittelwert. Als Standardsubstanzen dienten die Ausgangssubstanzen. (Tabellen von R_{St}-werten siehe E 1.5 und E 2.5).

Die dsc Nachweisgrenze lag für die untersuchten Steroide bei Verwendung von $SbCl_3$ als Sprühreagens in allen Fällen unter 1 µg pro Fleck. Gewöhnlich wurden ca. 10-50 µg pro Startfleck aufgetragen (bei Substanzmengen über 100 µg wurden die R_f-Werte infolge Überladung der Schicht deutlich größer und Trennungen unschärfer).

Zur Identitätsprobe wurden zwei Substanzen (oder die Gemische, die diese enthielten) auf einem DSC nebeneinander aufgetragen. Als identisch wurden sie angesehen, wenn sie in R_f-Wert und Farbreaktionen völlig übereinstimmten. In kritischen Fällen ließ sich eine Entscheidung durch Variation des Fließmittels oder der Laufmittelstrecke treffen.

E 0.3.2 Mikropräparative Dünnschichtchromatographie

Substanzgemische, die auf anderem Wege nicht aufgetrennt werden konnten, ließen sich dsc folgendermaßen in die Einzelkomponenten zerlegen:

1-3 mg des Substanzgemisches wurden in Lösung mit einer Pipette über die gesamte Startlinie einer Dünnschichtplatte möglichst gleichmäßig verteilt. Nach Entwick-

lung des Chromatogramms und anschließender Trocknung wurde die Schicht durch Auflegen einer Glasplatte zum größten Teil abgedeckt. Der freigebliebene Randstreifen diente zum Sichtbarmachen der Substanzzonen durch Sprühreagentien. Vom abgedeckten Teil der Platte wurden anschließend die entsprechenden Zonen mit Spatel und Pinsel abgekratzt und gesammelt. Weiterverarbeitung: siehe die entsprechenden Abschnitte in E 1 und E 2.

E 0.3.3 Präparative Photooxydationen

Präparative Photooxydationen wurden in einer Halbmikro-Apparatur durchgeführt, die von Herrn Dr. Kuhn und mir konstruiert wurde und die im Prinzip der unter T 4.3.2 beschriebenen Mikrobelichtungsapparatur entspricht. (Ausführliche Beschreibung siehe H.-J. Kuhn, Dissertation Göttingen 1964). Das verwendete Scheibenbelichtungsgefäß faßte ca. 20 ml Lösung (für Steroideinwaagen von 10^{-3}-10^{-2} Mol geeignet). Als Lichtquelle diente ein Hg-Hochdruckbrenner PHILIPS HPK 125 W, dessen kurzwelliger Strahlungsanteil durch ein Gelbgrün-Filter (SCHOTT GG 14, Absorptionskante bei 490 mμ) absorbiert wurde. Belichtungstemp. 18° oder 20° je nach Kühlwassertemp.. Als Sperrflüssigkeit in der thermostasierten O_2-Vorratsbürette wurde Aliphatin (Kp. 180-230°, Dampfdruck bei Raumtemp. unter 1 torr) verwendet. Die im folgenden angegebenen O_2-Aufnahmen sind auf 0°/760 torr reduziert, dabei wurde der Blindverbrauch von Lösungsmittel und Sens. (vgl. T 4.3.5) berücksichtigt.

Zur Durchführung präparativer Photooxydationen im kleinsten Maßstab (ca. 10^{-4} Mol Steroid) diente die unter T 4.3.2 beschriebene Mikroapparatur (vgl. auch E 4.1.1).

E 0.3.4 Mikrohydrierung

Die Mikrobelichtungsapparatur (T 4.3.2) war aus einer Mikrohydrierungsapparatur nach Prof. GREWE durch Umbau entstanden. In der Originalapparatur bewirkte ein durch zwei Elektromagnete hin- und hergehender Rührstab eine nur mäßige Durchmischung von Gas und Flüssigkeit, außerdem war eine exakte Ablesung des H_2-Verbrauchs durch starke Warmeentwicklung der Magnete und ungenügende Thermostasierung kaum möglich. Unter Anwendung des von uns "entdeckten" Rührprinzips ließen sich exakte und reproduzierbare Ergebnisse erzielen.

E 0.4 Literaturverzeichnis zu E 0

[1] M.Barbier, H.Jager, H.Tobias u. E.Wyss, Anwendung der Dünnschicht-Chromatographie auf Steroide, Helv.chim.Acta 42,2440 (1959)

[2] E.MERCK AG, Darmstadt (Firmenschrift): Anfärbereagentien für Dünnschicht- und Papier-Chromatographie

[3] K.Randerath, Dünnschicht-Chromatographie, Verlag Chemie Weinheim (1962)

[4] A.Rieche u. M.Schulz, Papierchromatographie organischer Peroxyde, Angew.Chem.70,694 (1958)

[5] E.Stahl, Neue Anwendungsgebiete der Dünnschicht-Chromatographie, Angew.Chem.73,646 (1961)

[6] E.Stahl, Dünnschicht-Chromatographie, Springer-Verlag Berlin (1962)

[7] Fa.CARL ZEISS, Oberkochen, Gebrauchsanweisung zum lichtelektrischen Präzisionspolarimeter LEP 0,005°

E 1 Zur photosensibilisierten O_2-Übertragung auf 3ß-Acetoxy- und 3ß-Hydroxy-$\Delta^{8(14)}$-ergosten

E 1.1 3ß-Acetoxy-$\Delta^{8(14)}$-ergosten (1) aus Ergosterin

Ergosterin der Fa. KNOLL (Fp 150-165°) wurde mit Ac_2O unter Zusatz von Pyridin in der Siedehitze acetyliert. Das durch mehrfache Umkrist. aus Essigester gereinigte Egosterinacetat (Fp 175-178°) wurde nach ANDERSON [1] kat. mit Raney-Ni in Benzol zum 3ß-Acetoxy-$\Delta^{7.22}$-ergostadien (Fp 178-181° aus Chlf./Meol, $[\alpha]_D$-19°, Ausbeute 90 %) hydriert, das nach WIELAND u. BENEND [7] mit PtO_2 in Eisessig unter Doppelbindungsverschiebung 1 Mol H_2 aufnahm und in 85-90-prozentiger Ausbeute (1) vom Fp 109-111° aus Eisessig/H_2O lieferte.

Rot.: +1,6° +1,5° +1,2° -0,9° -2,4° -7,3°

Lit.-Werte [2]: Fp 109°, $[\alpha]_D$+1°

Analyse: $C_{30}H_{50}O_2$(442,7) ber. C 81,39 H 11,38
gef. C 81,46 H 11,48

IR-Spektrum Nr. 3786

Im UV-Spektrum starke Endabsorption: 44 000 K (2000), 46 000 K (7000)

SeO_2-Oxydationstest [4]: Ca. 10 mg (1) wurden in einigen Tropfen Benzol gelöst und mit ca. 10 mg SeO_2 in einigen Tropfen Eisessig versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 20 Min. auf 50-55° gehalten: keine Ausscheidung von Selen, d.h. (1) war frei von Δ^5-, Δ^7- und Δ^8-Steroid.

E 1.2 Untersuchung des Hydroperoxydgemisches aus (1)

E 1.2.1 Photooxydationslösung von (1)

60 mg (1) in 3 ml Pyridin mit 1 mg HP als Sens. nahmen in der Mikrobelichtungsapparatur in 7 Min. 3,05 ml O_2 (1,0 Äquiv.) auf. Weiterbelichtung ergab keinen messbaren

O_2-Verbrauch. Die rohe Photooxydationslösung enthielt nach DSC (Abb.1.1 in T 1.2) ausschließlich drei Hydroperoxyde (je eine Haupt-, Neben- und Spurenkomponente), die übereinstimmende Farbreaktionen gaben: mit DMAA Rotfärbung, mit KJ Eisessig Braunfärbung, mit $SbCl_3$ Blaufärbung.

E 1.2.2 Alkoholgemisch durch Reduktion der Photooxydationslösung

Zu einem Teil der Photooxydationslösung wurde eine Spatelspitze TPP, in Pyridin gelöst, hinzugegeben: schwache Erwärmung (ca. 1°). Die Hälfte der Photooxydationslösung (1,5 ml) wurde in der Mikrohydrierapparatur kat. mit Raney-Ni hydriert: Verbrauch von 1,5 ml H_2 (1,0 Äquiv.). Beide Reduktionslösungen enthielten nach DSC (Abb.1.1) die gleichen Produkte (je eine Haupt-, Neben- und Spurenkomponente), deren R_f-Werte kaum von denen der Hydroperoxyde zu unterscheiden waren. Farbreaktionen der drei Komponenten: mit $SbCl_3$ Blaufärbung, mit DMAA und KJ/Eisessig keine Färbung.

E 1.2.3 Versuchte Acetylierung des Alkoholgemisches

Zu 0,5 ml der vom Kat. befreiten rohen Hydrierlösung wurde 1 ml Ac_2O gegeben. Nach 24 Std. Stehen bei Raumtemp. zeigte die Reaktionslösung im DSC (Abb.1.1) keine Veränderung gegenüber der Ausgangslösung.

E 1.2.4 Säurekatalysierte Wasserabspaltung aus dem Alkoholgemisch

Die restliche Hydrierlösung (E 1.2.2) wurde i.V. zur Trockne gebracht. Den Rückstand (ca. 15 mg) löste ich in 1 ml Eisessig, der eine Spur konz. HCl enthielt. Ein Teil der Lösung wurde 15 Min. auf dem Dampfbad erhitzt, der Rest blieb bei Raumtemperatur stehen. Die Reaktionslösungen enthielten nach DSC (Abb. 1.1) übereinstimmend nur eine

unpolare Komponente (intensive Blaufärbung mit $SbCl_3$). Nach restloser Entfernung des Eisessigs i.V. bei Raumtemp. zeigte das Rohprodukt der Wärmebehandlung im UV (Meol-Lösung) ein scharfes Max. bei 40200 K (Schulter bei 40700 K), das der Kältebehandlung ein breites Max. bei ca. 40800 K.

E 1.2.5 Zur Ausbeutenbestimmung der Hydroperoxyde

Auf 60 mg (1) wurde in Pyridin (3 ml) mit HP (1 mg) 3,05 ml O_2 photosensibilisiert übertragen. Nach restloser Entfernung des Pyridins i.V. bei Raumtemp. wurde der Rückstand in 6 ml Benzol gelöst. Ich stellte eine Verdünnungsreihe her, so daß je 1 ml Benzollösung 10, 9, 8, ... 1 mg Hydroperoxydgemisch enthielt. Von diesen Lösungen trug ich je 0,01 ml mittels einer Mikropipette nebeneinander auf der Startlinie einer Dünnschichtplatte auf, wobei ich darauf achtete, daß die Startflecken möglichst klein blieben. Entwicklung des DSC mit Cyclohexan Essigester 85:15, Sprühreagens: DMAA. Ergebnis aus 2 Parallelversuchen siehe T 1.2.

E 1.3 Zur Konstitutionsaufklärung der aus (1) gebildeten Hydroperoxyde

E 1.3.1 3ß-Acetoxy-14α-hydroperoxy-Δ^7-ergosten (2)

E 1.3.1.1 Versuche zur Isolierung von (2)

(2), das Hauptprodukt im Hydroperoxydgemisch, ließ sich nicht durch Kristallisation abtrennen: In unpolaren Lösungsmitteln schien es sehr leicht löslich zu sein; aus polaren Lösungsmitteln (Aceton, Alkohole mit und ohne H_2O) erhielt ich auch bei Anwendung tiefer Temp. (-30°) nur Öle oder Schmieren. Säulenchromatische Trennversuche (Kieselgel, Aluminiumoxyd) führten nach DSC zu einer Vielzahl von nichtidentifizierten Zersetzungsprodukten.

E 1.3.1.2 3ß-Acetoxy-14α-hydroxy-Δ^7-ergosten (3) aus dem Hydriergemisch

4,99 g (1) in 25 ml Pyridin nahmen mit 12 mg HP in der Belichtungsapparatur in 14 Min. 254 ml O_2 (1,0 Äquiv.) auf. Die rohe Photooxydationslösung wurde mit Raney-Ni kat. hydriert (Verbrauch von 238 ml H_2). Nach Filtrieren vom Kat. wurde die Lösung i.V. bei 30° zur Trockne gebracht. Der Rückstand ergab aus Äther/Äthanol 2,58 g (3) (54 %, ber. auf (1)) vom Fp. 151-156°.

Rot.: +23,9° +24,7° +27,3° +43,7° +51,4° +65°

Analyse: $C_{30}H_{50}O_3$ (458,7) ber. C 78,55 H 10,99
gef. C 78,20 H 10,75

IR-Spektrum Nr. 3842

Im UV-Spektrum nur Endabsorption: 44000 K (150), 46000 K (900).

Nach DSC einheitliche Substanz. Die Daten änderten sich weder durch Umkrist. noch durch Molekularsublimation bei 130°/10^{-5}torr.

E 1.3.1.3 Versuchte Acetylierung von (3)

50 mg (3) blieben über Nacht mit 0,5 ml Pyridin und 0,5 ml Ac_2O stehen. Ein DSC der Lösung zeigte unverändertes (3). Durch Entfernen der Lösungsmittel i.V. bei Raumtemp. erhielt ich (3) vom Fp 149-154° zurück. Keine Depression des Misch-Fp mit authentischem Material.

E 1.3.1.4 3ß-Acetoxy-$\Delta^{8.14}$-ergostadien (8) aus (3)

85 mg (3) wurden mit 2 ml Eisessig und 1 Tropfen konz. HCl 15 Min. unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Beim Abkühlen der Lösung kristallisierte (8) in farblosen Blättchen vom Fp 134-136° (64 mg).

Rot.: -30,7° -32,7° -39,7° -94° -130° -219°

Analyse: $C_{30}H_{48}O_2$ (440,7) ber. C 81,76 H 10,98
gef. C 81,62 H 10,93

IR-Spektrum Nr. 5095

UV-Spektrum: Max. 40150 K (18100), Schulter 40700 K (17800).

Lit.-Werte [2]: Fp 135-136°, $[\alpha]_D$-36°, UV-Absorption nicht angegeben. UV-Spektrum des vergleichbaren 3ß-Acetoxy-$\Delta^{8.14}$-cholestadien: Max. 40100 K (18200), Max. 40700 K (18050) [4].

E 1.3.1.5 (8) aus dem Hydriergemisch

Die mit Raney-Ni kat. hydrierte Photooxydationslösung (40 ml) aus 9,70 g (1) lieferte nach Filtrieren vom Kat. und restloser Entfernung des Pyridins i.V. einen festen, von Sens. dunkelgefärbten Rückstand. Nach Zugabe von 50 ml Eisessig und 0,5 ml konz. HCl trat rasche Lösung unter Erwärmung ein. Ich hielt die Lösung 30 Min. bei 100° (Dampfbad). Beim Abkühlen kristallisierten 6,55 g (8) vom Fp 130-137°. Umkrist. aus Eisessig/H_2O ergab 5,96 g (8) vom Fp 134-136°, $[\alpha]_D$-31,9°. Aus den Mutterlaugen erhielt ich durch mehrfache Umkrist. aus Aceton/Meol weitere 0,98 g (8) vom Fp 133-136°, $[\alpha]_D$-31,7°. Gesamtausbeute an (8): 6,94 g (72 % d.Th., bezogen auf zur Photooxydation eingesetztes (1)). In der Mutterlauge befand sich nach DSC weiteres (8) als Hauptprodukt.

E 1.3.1.6 3ß-Acetoxy-$\Delta^{7.14}$-ergostadien (7) aus (3)

130 mg (3) wurden in 5 ml Äther gelöst, der 1 Tropfen konz. HCl enthielt. Nach einstündigem Stehen bei Raumtemp. wurde das Lösungsmittel i.V. entfernt. Der resultierende schmierige Rückstand kristallisierte nach Verreiben mit Eisessig. Durch Umkrist. aus Äther/Meol erhielt ich 105 mg (7) vom Fp 120-124°.

Rot.: -181° -190,5° -223° -450° -585° -925°

Analyse: $C_{30}H_{48}O_2$ (440,7) ber. C 81,76 H 10,98
gef. C 81,91 H 10,86

IR-Spektrum Nr. 5127

UV-Spektrum: Max. 41300 K (9800) in Cyclohexan.

Lit.-Werte sind unbekannt, UV-Absorption des vergleichbaren 3ß-Hydroxy-$\Delta^{7.14.22}$-ergostatrien (Ergosterin-B_3) [4]: Max. 41300 K (9900) in Cyclohexan.

Nach DSC einheitliche Substanz.

Vereinfachtes und verbessertes Verfahren: 63 mg (3) wurden in der Kälte in 1 ml Eisessig gelöst. Nach Zugabe einer Spur konz. HCl (ca. 0,005 ml) wurde die Lösung geschüttelt. Nach 3 Min. schieden sich erste Kristalle aus, nach 5 Min. war die ganze Lösung zu einem Kristallbrei erstarrt. Das Lösungsmittel wurde bei Raumtemp. i.V. restlos entfernt. Der Rückstand wog 61 mg, das entspricht einem Gewichtsverlust von 2 mg (ber. für die Abspaltung von 1 Äquiv. H_2O: 2,5 mg). Das reinweiße Produkt hatte den Fp 121-125°, im UV Max. bei 41400 K (10000); das entspricht einer quantitativen Ausbeute an (7).

E 1.3.1.7 MSA-Addukt (9) von 3ß-Acetoxy-$\Delta^{7.14}$-ergostadien (7)

160 mg (0,36 mMol) (7) und 34 mg Maleinsäureanhydrid (0,35 mMol) wurden in 1 ml Benzol 20 Min. unter Rückfluß gekocht. Das mit Hexan ausgefällte Rohprodukt wog 181 mg (92 % d.Th.) und schmolz unter Zers. bei 210-219° nach Sinterung ab 175°. Umlösen aus Hexan ergab kräftige Nadeln von MSA-Addukt (9), Fp 215-219° (Zers.).

Rot.: -36,3° -37,3° -42,6° -83,7° -99° -139°

Nach Analyse 1:1-Addukt:

$C_{34}H_{50}O_5$ (538,7) ber. C 75,80 H 9,36
gef. C 75,82 H 9,29

IR-Spektrum Nr. 5133

Im UV-Spektrum starke Endabsorption: 44000 K (2600), 46000 K (5700).

E 1.3.1.8 (8) aus (7) durch säurekatalysierte Isomerisierung

75 mg 3ß-Acetoxy-$\Delta^{7.14}$-ergostadien (7) vom Fp 119-122°, $[\alpha]_D$-176°, wurden mit 2 ml Eisessig und 1 Tropfen konz. HCl unter Argon-Atmosphäre 5 Min. unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Beim Abkühlen kristallisierte (8) in farblosen Blättchen vom Fp 134-138° (52 mg).

Rot.: -30,7° -32,7° -39,7° -94° -130° -219°

Analyse: $C_{30}H_{48}O_2$ (440,7) ber. C 81,76 H 10,98
gef. C 81,62 H 10,93

IR-Spektrum Nr. 5095

UV-Spektrum: Max. 40150 K (18100), Schulter 40700 K (17800).

Lit.-Werte [2]: Fp 135-136°, $[\alpha]_D$-36°, UV-Absorption nicht angegeben. UV-Spektrum des vergleichbaren 3ß-Acetoxy-$\Delta^{8.14}$-cholestadien: Max. 40100 K (18200), Max. 40700 K (18050) [4].

Die Mutterlauge lieferte nach Anspritzen mit H_2O gelbliches (8) vom Fp 125-132°, das ich zur Reinigung in Benzol löste und durch Kieselgel filtrierte. Durch Kristallisation aus Aceton/Meol erhielt ich weitere 16 mg (8) vom Fp 135-137°. Gesamtausbeute an (8) demnach 68 mg (89 % d.Th.).

E 1.3.1.9 3ß-Acetoxy-7α-hydroxy-$\Delta^{8(14)}$-ergosten (4) aus (3) durch Allylumlagerung

70 mg (3) vom Fp 151-156°, $[\alpha]_D$+23,9°, wurden in 2 ml Dioxan gelöst, 1 ml H_2O und 1 Tropfen Eisessig hinzugefügt und 90 Min. auf dem Dampfbad erhitzt. Danach zeigte ein DSC neben Allylumlagerungsprodukt (4) noch Ausgangsmaterial (3). Nach Stehenlassen der Lösung über Nacht zeigte ein DSC neben (4) nur noch Spuren an (3) sowie geringe Mengen an Dienolacetat (7) und/oder (8). Nach Ent-

fernen der Lösungsmittel i.V. verblieb ein fester Rückstand (Fp ca. 70°). Eine Kristallisation aus Aceton/H_2O ergab beim langsamen Abdunsten des Acetons (4) in kräftigen Kristallen vom 1. Fp. 50-55°, danach erstarrte die Schmelze beim langsamen Aufheizen zu Kristallbüscheln, 2. Fp 93-96°.

Rot.: -36,2° -37,1° -42,6° -76° -91° —

Analyse: Das Produkt enthielt Aceton:

$C_{30}H_{50}O_3 \cdot CH_3COCH_3$ (516,8) ber. C 76,69 H 10,92
gef. C 76,94 H 10,61

Das Aceton ließ sich durch Trocknen der Substanz bei 80° im Hochvakuum entfernen (Fp 93-96:):

$C_{30}H_{50}O_3$ (358,7) ber. C 78,55 H 10,99
gef. C 78,76 H 11,14

IR-Spektrum Nr. 5130

UV-Spektrum: Kleines Max. 40100 K (350) entspricht einer Verunreinigung von ca. 1,8 % an 3ß-Acetoxy-$\Delta^{8.14}$-ergostadien (8).

(4) ließ sich durch Umkrist. nicht weiter reinigen.

E 1.3.1.10 3ß-Acetoxy-7-oxo-$\Delta^{8(14)}$-ergosten (5) aus (4)

Zum frischbereiteten Komplex von 150 mg CrO_3 (1,50 mMol) in 2 ml trockenem Pyridin gab ich unter Eiskühlung 132 mg rohes (4) (0,29 mMol) vom Fp 115-120° in 1 ml Pyridin hinzu und ließ die Reaktionsmischung 48 Std. bei 0-5°C stehen. Nach Zugabe von H_2O ätherte ich gründlich aus, wusch die Ätherlösung mit 1n-Schwefelsäure und H_2O, trocknete sie mit Na-sulfat und entfernte den Äther i.V.. Der Rückstand wog 114 mg und schmolz bei 140-150°. Kristallisation aus Meol erbrachte 63 mg (48 % d.Th.) (5) vom Fp 151-156°.

Rot.: -64,3° -68,3° -82,7° -213° -347° —

Analyse: $C_{30}H_{48}O_3$ (456,7) ber. C 78,89 H 10,59
gef. C 78,62 H 10,50

IR-Spektrum Nr. 4031

UV-Spektrum: Max. 38200 K (9800)

Lit.-Werte [3]: Fp 155°, $[\alpha]_D$-64°, Max. 38200 K (9800).

Nach DSC war die Substanz einheitlich. Die Mutterlauge enthielt nach DSC weiteres (5) sowie nichtidentifizierte Nebenprodukte.

E 1.3.1.11 (5) aus 3ß-Acetoxy-14α-hydroxy-Δ^7-ergosten (3)

245 mg (3) (0,54 mMol) vom Fp 150-156° in 3 ml Pyridin wurden zum frischbereiteten Komplex von 150 mg (1,5 mMol) CrO_3 in 2 ml Pyridin bei Raumtemp. gegeben. Nach 20 Std. arbeitete ich die Reaktionsmischung wie unter E 1.3.1.10 auf. Das erhaltene Rohprodukt schmolz von 120-140° und wog 260 mg. Das UV-Spektrum eines aliquoten Teils zeigte in Meol ein scharfes Max. bei 38200 K, die Extinktion (7050 ber. auf (5)) entsprach einem Gehalt von 70 % an (5). Im DSC des Rohproduktes war neben (5) eine polare, nichtidentifizierte Nebenkomponente zu sehen.

Chromatographische Reinigung an 15 g Kieselgel. Rohprodukt (238 mg) in Cyclohexan aufgegeben. 20-ml-Fraktionen.

Frakt.	Elutionsmittel	Auswaage [mg]	Fp	Eluat enthält nach DSC
1	Cyclohex./Essigester 90:10	3	-	-
2		47	150-154°	(5)
3		39	149-155°	(5)
4		34	150-155°	(5)
5		20	ca. 120°	(5) + Nebenkomp.
6	Cyclohex./Essigester 80:20	58	halbfest	Nebenkomponente
7		27	halbfest	Nebenkomponente
8		8	Schmiere	-
9		4	Schmiere	-
10	Essigester	7	Schmiere	-

insgesamt: 247 mg

Rohausbeute an (5) ca. 130 mg (ca. 53 % d.Th.). Die Fraktionen 1-4 lieferten durch Kristallisation aus Meol 85 mg (5) vom Fp 153-156°, das mit dem unter E 1.3.1.10 erhaltenen Produkt in allen übrigen Daten übereinstimmte.

E 1.3.1.12 3ß.7α-Diacetoxy-$\Delta^{8(14)}$-ergosten (6) aus (4)

204 mg rohes 3ß-Acetoxy-7α-hydroxy-$\Delta^{8(14)}$-ergosten (4) (durch Allylumlagerung von (3) hergestellt) wurde über Nacht mit Ac_2O/Pyridin acetyliert. Nach restlosem Entfernen der Lösungsmittel i.V. wurde der Rückstand aus Meol kristallisiert. Ich erhielt 172 mg (6) (77 % d.Th.) in Nadeln vom Fp 115-120°. Nach DSC war (6) schwach verunreinigt mit (4), (3) und (7) oder (8). In der Mutterlauge war dsc weiteres (6) nachweisbar. Eine Umkrist. aus Äther/Meol erbrachte nach DSC sauberes Diacetat (6) vom Fp 120-123°.

Rot.: -6,3° -6,6° -7,6° -11,2° -12,6° -17,2°

Analyse: $C_{32}H_{52}O_4$ (500,7) ber. C 76,75 H 10,47
gef. C 76,68 H 10,30

IR-Spektrum Nr. 4032

Im UV-Spektrum starke Endabsorption: 44000 K (500), 46000 K (2000).

E 1.3.1.13 3ß.7α-Dihydroxy-$\Delta^{8(14)}$-ergosten (4a) aus (6)

205 mg (6) in 20 ml absolutem Äther wurden mit 35 mg $LiAlH_4$ unter Feuchtigkeitsausschluß 1 Std. am Rückfluß erhitzt. Das Reaktionsgemisch blieb über Nacht bei Raumtemp. stehen. Zugabe einiger Tropfen Essigester zerstörte überschüssiges Hydrid. Nach Zusatz von wenig Meol und viel H_2O wurde mehrmals ausgeäthert. Die mit Na-Sulfat getrocknete Ätherlösung hinterließ nach dem Entfernen des Äthers 164 mg rohes (4a) vom Fp 139-146°. Umkrist. aus Meol ergab (4a) vom Fp 144-154°, das nach DSC einheitlich war.

Rot.: -38,4° -40° -46° -84° -104° -143°

Nach Analyse enthält (4a) ca. 0,5 Mol Kristallwasser:

$C_{28}H_{48}O_2$ (416,7) ber. C 80,71 H 11,61

$C_{28}H_{48}O_2 \cdot 0{,}5\ H_2O$ (425,7) ber. C 79,03 H 11,60
gef. C 79,77 H 11,67

IR-Spektrum Nr. 7485

Im UV-Spektrum starke Endabsorption: 44000 K (900), 46000 K (5800).

E 1.3.2 3ß-Acetoxy-8α-hydroperoxy-Δ^{14}-ergosten (10)

E 1.3.2.1 3ß-Acetoxy-8α-hydroxy-Δ^{14}-ergosten (11) aus (10)

Aus einem DSC der Photooxydationslösung von (1) wurde die Zone mit dem Nebenperoxyd (10) mikropräparativ (zur Technik siehe E 0.3) isoliert und mit einigen Tropfen TPP-haltigem Pyridin 5 Min. geschüttelt. Ein DSC der Pyridinlösung zeigte (11), das als Nebenprodukt von (3) im Allylalkoholgemisch vorliegt (Abb. 1.3 in T 1.3.2).

E 1.3.2.2 3ß-Acetoxy-15α-hydroxy-$\Delta^{8(14)}$-ergosten (12) aus (11)

Das aus einem Photooxydationsansatz von 10 g (1) nach anschließender kat. Hydrierung mit Raney-Ni erhaltene Allylalkoholgemisch (vgl. E 1.3.1.2) lieferte durch Kristallisation aus Äther/Äthanol 4,76 g (3) vom Fp 149-155°. Die i.V. zur Trockne gebrachte Mutterlauge (5,275 g) enthielt nach DSC die Hauptprodukte (3) und (11), als Nebenprodukte (4) und (12) und als Spurenkomponenten (16) und (7) bzw. (8) sowie polare Zersetzungsprodukte (Abb. 1.3 in T 1.3.2).

Zur Allylumlagerung wurde das Gemisch mit 50 ml Dioxan, 20 ml H_2O und 0,5 ml Eisessig 2 Std. auf dem Dampfbad gehalten und anschließend von den Lösungsmitteln i.V. befreit. Ein DSC zeigte als Hauptprodukte (4) und (12), als Nebenprodukte (3) und (7) bzw. (8) sowie polare Zersetzungsprodukte und als Spurenkomponente (16) (Abb.1.3).

Die aus einem DSC des Hydriergemisches isolierte (11)-Zone, die ich über Nacht mit einigen Tropfen Dioxan und verd. Essigsäure stehen ließ, lieferte nach DSC (12) neben (7) bzw. (8) und polaren Zersetzungsprodukten.

E 1.3.2.3 3ß.15α-Diacetoxy-$\Delta^{8(14)}$-ergosten (13) aus (12)

Eine Probe des rohen Allylumlagerungsgemischs (E 1.3.2.2) ließ ich mit Pyridin/Ac_2O über Nacht stehen. Ein DSC der Lösung zeigte (Abb. 1.3), daß (6) aus (4) (E 1.3.1.12) und (13) aus (12) entstanden war, während sich (7) bzw. (8), (3) und (16) nicht verändert hatten.

E 1.3.2.4 3ß-Acetoxy-15-oxo-$\Delta^{8(14)}$-ergosten (14) aus (12)

Zu der aus einem DSC des Allylumlagerungsgemisches isolierten Zone, die (4) und (12) enthielt, gab ich ca. 5 mg CrO_3 in einigen Tropfen Pyridin hinzu und ließ über Nacht bei Raumtemp. unter Feuchtigkeitsausschluß stehen. Ein DSC der Reaktionslösung ließ neben (5), das aus (4) entstanden war (E 1.3.1.10), das Keton (14) erkennen (Abb. 1.3 in T 1.3.2). Anfärbung mit Dinitrophenylhydrazin.

2,37 g des rohen Allylumlagerungsgemischs (E 1.3.2.2) gab ich in 25 ml Pyridin zu dem Komplex von 1,38 g CrO_3 in 10 ml Pyridin und ließ über Nacht bei Raumtemp, stehen. Im DSC der Reaktionslösung waren zu erkennen: (14), (5), 3 polare Ketone sowie polare Zersetzungsprodukte. (Die 3 polaren Ketone sind nach DSC identisch mit den aus (7) oder (8) durch Oxydation mit CrO_3 in Pyridin entstehenden Produkten, wie ich in Vergleichsversuchen feststellen konnte.)

Die Reaktionsmischung wurde in H_2O gegossen, die wässrige Phase mehrmals ausgeäthert, die Ätherlösung mit 1n-Schwefelsäure, Bicarbonatlösung und H_2O gewaschen und zur Trockne gebracht. Das erhaltene Gemisch (1,98 g) wurde an 120 g Kieselgel (säurefrei) chromatographiert. Substanz in Hexan/Benzol aufgegeben. Die optische Drehung der Eluate wurde bei 405 mμ qualitativ verfolgt.

Frakt.	Elutionsmittel	Optische Drehung	Auswaage [mg]	DSC
1	250 ml Benzol	0	11	-
2	" " "	0	9	-
3	" " "	0	10	-
4	" " "	positiv	84	(14)
5	" " "	"	104	(14)
6	" " "	"	37	(14)
7	" " "	"	27	(14)
8	200 ml B./E.-ester 95:5	0	8	(14) + (5)
9	" " " " "	negativ	352	(5)+pol.Komponenten
10	" " " " "	positiv	82	polare Komponenten
11	" " " " "	"	253	"
12	100 ml B./E.-ester 90:10	"	74	"
13	500 ml Essigester	-	552	"
14	" " "	-	339	"
		insgesamt	1,94 g	

Rohausbeute an (14) (Frakt. 4-7) 250 mg (12 % der zur Oxydation eingesetzten Menge bzw. 5 % d.Th., bezogen auf eingesetztes (1)). Fp des Rohproduktes 163-169°. Eine Kristallisation aus Äthanol/H_2O lieferte (14) vom Fp 169-172°.

Rot.: +107° +113° +134° +320° +510° -

Im UV Max. 38700 K (14400) .

IR-Spektrum Nr. 5644

Analyse: $C_{30}H_{48}O_3$ (456,7) ber. C 78,89 H 10,59
gef. C 79,06 H 10,46

Lit.-Werte [6]: Fp 170-171°, $[\alpha]_D$+110°, Max. 38600 K (13300).

E 1.3.2.5 (14) aus 3ß-Acetoxy-8α-hydroperoxy-Δ^{14}-ergosten (10)

Aus einem mikropräparativen DSC des Hydroperoxydgemischs isolierte ich die Zone von (10) und gab ca. 0,5 ml Pyridin und ca. 2 mg TPP hinzu. Nach 10 Min. fügte ich zur Lösung ca. 10 mg CrO_3 zu, das sich beim Umschütteln löste. Nach Stehen über Nacht im verschlossenen Reagensglas war dsc in der Reaktionslösung (14) nachweisbar (Anfärbung mit Dinitrophenylhydrazin).

E 1.3.2.6 3ß-Acetoxy-$\Delta^{7.14}$-ergostadien (7) aus (11)

Die mikropräparativ isolierte (11)-Zone aus einem DSC des Hydriergemischs versetzte ich mit 0,5 ml Pyridin und 1 Tropfen $POCl_3$ (frisch dest.). Nach 30 Min. Stehen bei Raumtemp. goß ich das Reaktionsgemisch in eiskaltes H_2O, ätherte aus und wusch die Ätherlösung (5 ml) mit eiskalter 1n-Schwefelsäure und Bicarbonat. Nach Entfernen des Äthers i.V. nahm ich den geruchsfreien Rückstand (ca. 1 mg) in Meol auf: scharfes UV-Max. bei 41200 K, entspricht in seiner Lage dem des (7) (vgl. E 1.3.1.6). Im DSC der eingeengten Meol-Lösung war ausschließlich (7) nachweisbar.

E 1.3.3 3ß-Acetoxy-14α-hydroperoxy-Δ^{8}-ergosten (15)

E 1.3.3.1 3ß-Acetoxy-14α-hydroxy-Δ^{8}-ergosten (16) aus (15)

Aus einem DSC der Photooxydationslösung von (1) isolierte ich die Zone mit dem Spurenperoxyd (15). Nach Zugabe einiger Tropfen an TPP-haltigem Pyridin und 5-minutigem Stehenlassen zeigte ein DSC (16), das Spurenprodukt im Hydriergemisch aus der Photooxydation von (1) (vgl. Abb. 1.3 in T 1.3.2).

E 1.3.3.2 Versuchte Acetylierung von (16)

Die aus einem DSC des Hydriergemischs isolierte (16)-Zone versetzte ich mit Pyridin und Ac_2O (je 0,2 ml). Nach

20 Std. zeigte ein DSC der Reaktionslösung unverändertes (16) neben wenig (7) oder (8).

E 1.3.3.3 3ß-Acetoxy-$\Delta^{8.14}$-ergostadien (8) aus (16)

Zur mikropräparativ isolierten (16)-Zone gab ich 0,3 ml Eisessig, der ca. 0,5 % konz. HCl enthielt. Nach 1 Std. gab ich Äther zur Reaktionslösung, filtrierte vom Kieselgel und destillierte die Lösungsmittel i.V. bei Raumtemp. ab. Den geruchsfreien Rückstand nahm ich in Meol auf: Im UV-Spektrum Max. 40100 K, Schulter 40700 K (entspricht dem Max. von (8), siehe E 1.3.1.4). Im DSC der eingeengten Lösung war (8) sichtbar; (16) war nicht nachweisbar.

E 1.3.3.4 Versuchte Allylumlagerung von (16)

Zur (16)-Zone, die ich mikropräparativ isoliert hatte, gab ich 1 ml Dioxan und 0,2 ml verd. Essigsäure und erhitzte 2 Std. auf dem Dampfbad unter Rückfluß. Ich filtrierte vom Kieselgel und entfernte die Lösungsmittel i.V.. Der mit Äther aufgenommene Rückstand enthielt nach DSC unverändertes (16) sowie (8).

E 1.3.3.5 Versuchte CrO_3/Pyridin-Oxydation von (16)

Eine dsc isolierte (16)-Zone blieb über Nacht mit 0,2 ml Pyridin, das ca. 25 mg CrO_3 gelöst enthielt, stehen. Ein DSC der rohen Reaktionslösung zeigte unverändertes (16). Ketonische Produkte (Besprühen mit Dinitrophenylhydrazinlösung) waren nicht nachweisbar.

E 1.3.3.6 Photosensibilisierte O_2-Übertragung auf (15)

45 mg 3ß-Acetoxy-$\Delta^{8(14)}$-ergosten (1) nahmen in 3 ml Pyridin mit 1 mg HP als Sens. in der Mikrobelichtungsapparatur in 7 Min. 2,3 ml O_2 (1,0 Äquiv.) auf. Die O_2-Aufnahmegeschwindigkeit betrug bei Weiterbelichtung ca. 0,005 ml/min (das entspricht etwa dem Blindverbrauch von Lösungsmittel und Sens., vgl. T 4.3.5). Nach Gesamtbelichtungszeiten von 10, 40, 70 und 100 Min. entnahm ich der Photo-

oxydationslösung je eine Probe (nach 40 Min. mußte weiteres HP zugegeben werden, da die Lösung ausgeblichen war). Die Proben wurden dsc untersucht (Sprühreagens DMAA):

Belichtungszeit [min]	Peroxyde in der Lösung (vgl. Abb. 1.1 in T 1.2)			
	(15)	(10)	(2)	polare Peroxyde
10	+	++	+++	-
40	(+)	++	+++	-
70	-	++	+++	-
100	-	++	+++	-

+++ = starker Fleck
++ = mittlerer Fleck
+ = schwacher Fleck
(+) = sehr schwacher Fleck
- = keine Substanz nachweisbar

E 1.4 Photosensibilisierte O_2-Übertragung auf 3ß-Hydroxy-$\Delta^{8(14)}$-ergosten (1a)

E 1.4.1 3ß-Hydroxy-$\Delta^{8(14)}$-ergosten (1a) aus (1)

Verseifung von 3ß-Acetoxy-$\Delta^{8(14)}$-ergosten (1) (Präparat von E 1.1) mit siedendem methanolischem Alkali lieferte in fast quantitativer Ausbeute (1a) vom Fp 132-133° (aus Äther/Meol).

Rot.: +10,5° +10,9° +12,2° +17,7° +19,7° +22°

Lit.-Werte [4]: Fp 131°, $[\alpha]_D$+11°

Analyse: $C_{28}H_{48}O$ (400,7) ber. C 83,93 H 12,08
gef. C 83,76 H 12,07

IR-Spektrum Nr. 2513

Im UV starke Endabsorption: 44000 K (1900), 46000 K (6700).

E 1.4.2 Photooxydationsgemisch aus (1a)

48 mg (1a) nahmen in 3 ml Pyridin mit 1 mg HP unter Belichtung (Mikroapparatur) in 6 Min. 2,9 ml O_2 (1,0 Äquiv.) auf. Im DSC der Lösung waren 3 peroxydische Flecke

(je eine Haupt-, Neben- und Spurenkomponente) zu erkennen, die sich beim Besprühen mit DMAA rot, mit KJ/Eisessig braun, mit $SbCl_3$ blau färbten.

E 1.4.3 Reduziertes Photooxydationsgemisch

1,5 ml der Photooxydationslösung aus (1a) nahmen mit Raney-Ni als Kat. in 30 Min. 1,4 ml H_2 auf (Mikroapparatur). Ca. 1 ml der Photooxydationslösung wurde mit TPP reduziert: leichte Erwärmung (ca. 1,5°). Beide Reduktionslösungen zeigten im DSC übereinstimmend 3 Substanzen (Haupt-, Neben- und Spurenkomponente), die mit $SbCl_3$ Blaufärbung ergaben, mit DMAA bzw. KJ/Eisessig dagegen nicht anfärbbar waren.

E 1.4.4 Acetyliertes Hydriergemisch

Zu 0,5 ml der rohen Hydrierlösung (E 1.4.3) gab ich 1 ml Ac_2O und ließ über Nacht stehen. Nach DSC enthielt die Reaktionslösung (3) als Hauptprodukt, (11) als Nebenprodukt und (16) als Spurenkomponente, außerdem waren Spuren an (7) bzw. (8), (6) und (13) zu erkennen.

E 1.4.5 3β-Hydroxy-14α-hydroperoxy-Δ^7-ergosten (2a) aus (1a)

2,00 g (1a) in 20 ml Pyridin nahmen mit 7 mg HP unter Belichtung (präparative Apparatur) in 7 Min. 112 ml O_2 (1,0 Äquiv.) auf. Weitgehendes Entfernen des Pyridins bei 20-30° i.V. und Anspritzen des schmierigen Rückstandes mit 5 ml kaltem Meol lieferte (2a) in farblosen Nadeln vom Fp 145-150° (Zers.), Ausbeute 1,105 g (49 % d.Th.).

Rot.: +27,1° +27,8° +29,8° +45,5° +51,6° +58°

Nach DSC einheitliche Substanz.

Analyse: $C_{28}H_{48}O_3$ (432,7) ber. C 77,72 H 11,18
gef. C 77,39 H 10,97

IR-Spektrum Nr. 2678

Im UV nur Endabsorption: 44000 K (200), 46000 K (1100).

Peroxydreaktionen: Jodausscheidung mit KJ in Eisessig in der Kälte, Erwärmung mit TPP in Chlf., Rotfärbung mit DMAA in essigsaurer Lösung [5].

Umkrist., auch in der Kälte (z.B. aus Äther/Hexan) verbesserte den Fp nicht. Nach DSC entstanden Zersetzungsprodukte. Im trockenen Zustand (verschlossene Flasche im Dunkeln) zeigte (2a) auch nach einem Jahr noch keinerlei Datenänderung. Gut löslich in Chlf., Pyridin, Dioxan, Äther, Äthanol, weniger in Benzol, Meol, kaum löslich in CCl_4 und Hexan, unlöslich in H_2O.

Aus der Mutterlauge kristallisierten nach Zugabe von wenigen Tropfen H_2O 760 mg (35 %) weiteres Hydroperoxyd vom Fp 126-139° (Zers.), $[\alpha]_D$+9°, und nach Zugabe von weiterem H_2O noch 210 mg (10 %) stark durch Sens. gefärbtes, peroxydisches Material vom Fp 110-125° (Zers.), $[\alpha]_D$+16°. Die Nachfällungen bestanden nach DSC überwiegend aus (2a), daneben aus (10a) (starke Komponente), (15a) (schwache Komponente) und Zersetzungsprodukten.

E 1.4.6 <u>3ß.14α-Dihydroxy-Δ^7-egosten (3a) aus (2a)</u>

740 mg 3ß-Hydroxy-14α-hydroperoxy-Δ^7-ergosten (2a) nahmen in Äthanol mit vorhydriertem Raney-Ni als Kat. in 10 Min. 38 ml H_2 (1,0 Äquiv.) auf. Das vom Kat. durch Filtrieren und vom Lösungsmittel durch Vakuumdest. befreite Rohprodukt schmolz bei 130-140°. Umkrist. aus Äther/Hexan lieferte 520 mg (3a) in Nadeln vom Fp 140-150°.

Rot.: +26,3° +27,4° +30,6° +50° +60,5° +75°

Nach Analyse enthält (3a) 0,5 Mol Kristallwasser:

$C_{28}H_{48}O_2 \cdot 0{,}5\ H_2O$ (425,7) ber. C 79,03 H 11,60
gef. C 79,37 H 11,54

IR-Spektrum Nr. 8502

Im UV-Spektrum nur Endabsorption: 44000 K (200), 46000 K (1100).

Nach DSC ist (3a) schwach verunreinigt mit Allylumlagerungsprodukt (4a). Umkrist. einer Probe aus Meol/H_2O

erniedrigte den Fp auf 137-147°. Im DSC trat (4a) als Verunreinigung stärker auf.

E 1.4.7 (3a) aus 3β-Acetoxy-14α-hydroxy-Δ^7-ergosten (3)

200 mg (3) (Präparat von E 1.3.1.2) wurden mit KOH in Meol verseift und lieferten 160 mg rohes (3a) vom Fp 128-144°. Umkrist. aus Meol/H_2O erhöhte den Fp auf 137-147°.

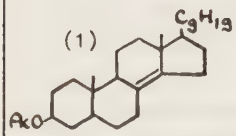
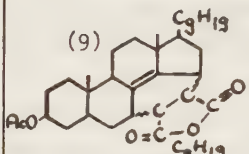
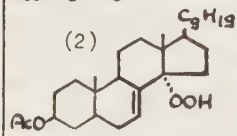
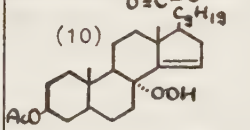
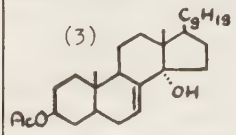
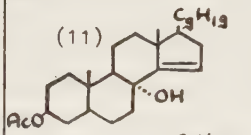
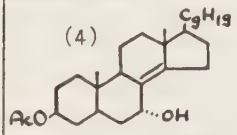
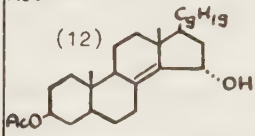
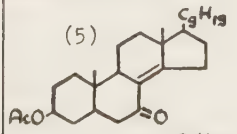
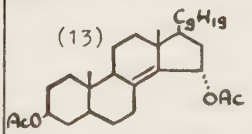
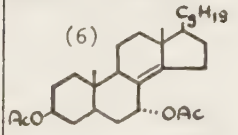
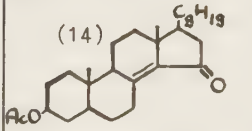
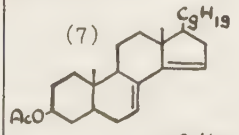
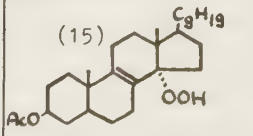
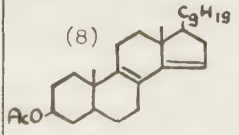
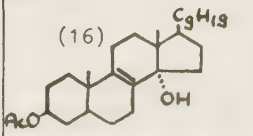
Rot.: +23,8° +24,8° +28,1° +48° +58° +70°

Analyse: $C_{28}H_{48}O_2 \cdot 0{,}5\ H_2O$ (425,7) ber. C 79,03 H 11,60
gef. C 79,50 H 11,59

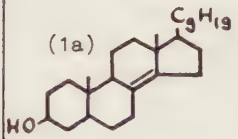
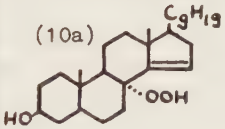
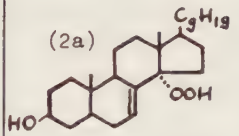
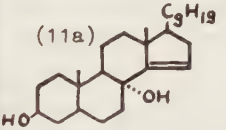
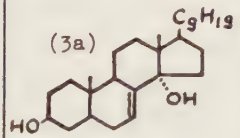
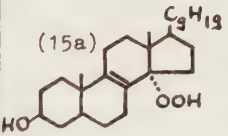
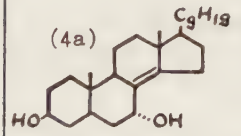
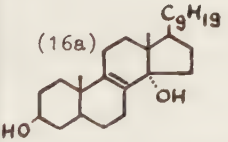
Identisch mit dem unter E 1.4.6 beschriebenen (3a) nach Misch-Fp, IR-Spektrum (Nr. 8500) und DSC. Im DSC ist (4a) als Verunreinigung zu erkennen.

E 1.5 R_{St}-Werte der in Kapitel 1 untersuchten Verbindungen

Standard-Substanz: 3ß-Acetoxy-$\Delta^{8(14)}$-ergosten (1)
Standard-Laufmittel: Cyclohexan/Essigester 85:15

Substanz	R_{St}-Wert	Substanz	R_{St}-Wert
(1) 	1,00	(9) 	0,35
(2) 	0,44	(10) 	0,54
(3) 	0,43	(11) 	0,53
(4) 	0,23	(12) 	0,24
(5) 	0,48	(13) 	0,71
(6) 	0,63	(14) 	0,75
(7) 	0,97	(15) 	0,62
(8) 	0,97	(16) 	0,60

Standard-Substanz: 3ß-Hydroxy-$\Delta^{8(14)}$-ergosten (1a)
Standard-Laufmittel: Cyclohexan/Essigester 50:50

Substanz	R_{St}-Wert	Substanz	R_{St}-Wert
(1a) 	1,00	(10a) 	0,64
(2a) 	0,60	(11a) 	0,62
(3a) 	0,58	(15a) 	0,69
(4a) 	0,41	(16a) 	0,66

E 1.6 Literaturverzeichnis zu E 1

[1] R.C.Anderson, R.Stevenson u. F.S.Spring, 22:23-Dibromoergosta-7:9(11)-dien-3ß-yl acetate (ergosteryl-D acetate 22:23-dibromide), J.chem.Soc. [London] 1952,2901

[2] D.H.R.Barton u. J.D.Cox, The application of the method of molecular rotation differences to steroids - Optical anomalies, J.chem.Soc. [London] 1948,783

[3] Elsevier's Encyclopaedia of Organic Chemistry, Volume 14s, Elsevier's Publ.Comp., Amsterdam

[4] L.F.Fieser u. M.Fieser, Steroids, Reinhold Publ. Corp., New York (1959)

[5] A.Rieche u. M.Schulz, Papierchromatographie organischer Peroxyde, Angew.Chem.70,694 (1958)

[6] H.E.Stavely u. G.N.Bollenback, The structure of α-dihydroergosterol, J.Amer.chem.Soc.65,1285 (1943)

[7] H.Wieland u. W.Benend, Einige Beobachtungen über die Hydrierung von Sterinen, Liebigs Ann.Chem.554,1 (1943)

E 2 Zur photosensibilisierten O_2-Übertragung auf 3ß-Acetoxy-Δ^7-cholesten

E 2.1 3ß-Acetoxy-Δ^7-cholesten (1) aus Dehydrocholesterin

30 g 3ß-Hydroxy-$\Delta^{5.7}$-cholestadien (Dehydrocholesterin) *) vom Fp 125-135° wurden mit Ac_2O/Pyridin bei Raumtemp. acetyliert. Durch Kristallisation aus Äther/Meol erhielt ich 30 g Dehydrocholesterin-acetat vom Fp 124-129° (Lit.-wert [4]: Fp 130°). Das Acetat wurde nach FIESER und OURISSON [5] in 600 ml Dioxan kat. mit Raney-Ni bis zur Beendigung der H_2-Aufnahme (30 Std.) hydriert. Nach Filtrieren vom Kat. Entfernen des Lösungsmittels i.V. und Kristallisation des Rückstandes aus Essigester/Meol resultierten 26,5 g (1) vom Fp 117,5-121°, $[\alpha]_D$-6°. Da das Produkt nach UV-Spektrum und optischer Drehung noch ca. 9 % Dehydrocholesterin-acetat enthielt, wurde unter gleichen Bedingungen 24 Std. nachhydriert. Nach zweimaliger Umkrist. aus Essigester/Meol erhielt ich 22,5 g 3ß-Acetoxy-Δ^7-cholesten (1) vom Fp 117-119°.

Rot.: +5,8° +5,8° +5,8° +3,2° +o,2° -8,1°

Lit.-werte [2]: Fp 118-119°, $[\alpha]_D$+4,2°

Analyse: $C_{29}H_{48}O_2$(428,7) ber. C 81,25 H 11,29
gef. C 81,38 H 11,21

IR-Spektrum Nr. 9137

Im UV-Spektrum nur Endabsorption: 44000 K (260), 46000 K (1100).

E 2.2 Untersuchungen am Hydroperoxydgemisch aus (1)

E 2.2.1 Verfolgung der Hydroperoxydbildung

In der Mikrobelichtungsapparatur wurden 43 mg (1) in 3 ml Pyridin mit 3 mg RB photooxydiert (O_2-Verbrauchskurve siehe Abb. 2.1 in T 2.2). Unter Abzug des unabhängig er-

*) Für die Überlassung von Dehydrocholesterin bin ich Herrn Dr. Auhagen (Farbenfabriken Bayer) sehr zu Dank verpflichtet.

mittelten Blindverbrauchs von Lösungsmittel und Sens. (0,003/ml min, vgl. T 4.3.5) nahm (1) in ca. 240 Min. 4,9 ml O_2 (2,0 Äquiv.) auf. Nach dieser Zeit betrug die korrigierte O_2-Aufnahmegeschwindigkeit ≈0,001 ml/min. Eine Probe der Photooxydationslösung wurde über Trockeneis eingefroren. Aus einem unter identischen Versuchsbedingungen durchgeführten zweiten Photooxydationsversuch (43 mg (1), 3 ml Pyridin, 3 mg RB) entnahm ich nach den Zeiten, die im ersten Versuch der Aufnahme von 0,25, 0,5, 1,0 und 1,5 Äquiv. O_2 entsprochen hatten (6, 15, 35 und 68 Min.), je eine Probe, die bis zur Verwendung ebenfalls über Trockeneis aufbewahrt wurde. DSC dieser Proben siehe Abb. 2.2 in T 2.2.

E 2.2.2 Alkoholgemisch durch Reduktion der Photooxydationslösung

Zur Untersuchung diente eine Photooxydationslösung von 43 mg (1) in 3 ml Pyridin mit 3 mg RB, die in der Mikroapparatur 3,15 ml O_2 (1,4 Äquiv.) aufgenommen hatte. 1,5 ml dieser Lösung nahmen bei der kat. Hydrierung mit Raney-Ni in der Mikroapparatur 1,45 ml H_2 (1,3 Äquiv.) auf. Ca. 1 ml der Photooxydationslösung wurde mit in Pyridin gelöstem TPP (20 mg in 0,5 ml) versetzt: geringer Temperaturanstieg (2°). Im DSC (Abb. 2.3 in T 2.2) zeigten beide Reduktionslösungen übereinstimmend die Substanzen (1), (5), (9) und (10) sowie polare Zersetzungsprodukte. Färbung mit $SbCl_3$: (1) orange, (5) und (10) blauviolett, (9) graublau. Keine der Substanzen ließ sich mit DMAA oder KJ/Eisessig anfärben.

E 2.2.3 Acetylierung der Alkohole

Die beiden pyridinischen Reduktionslösungen von E 2.2.2 blieben über Nacht mit Ac_2O stehen. Im DSC (vgl. Abb. 2.4 in T 2.4.1) zeigten beide Reaktionslösungen übereinstimmend (Farbreaktionen mit $SbCl_3$ in Klammern): (1) (orange), (6) (blauviolett), (11) (graublau), (12) (blau-

violett). (5), (9) und (10) waren nicht nachweisbar.

Aus dem Hydriergemisch von E 2.2.2 isolierte ich dsc (zur Technik siehe E 0.3) die (5)-, (9)- und (10)-Zone. Die Einzelzonen wurden mit einigen Tropfen Ac_2O und Pyridin versetzt. Nach Stehenlassen über Nacht zeigte ein DSC der Reaktionslösungen, daß (6) aus (5), (11) aus (9) und (12) aus (10) entstanden war.

E 2.2.4 Versuchte Isolierung der Hydroperoxyde. Rückgewinnung von (1)

Eine Photooxydationslösung von 2,0 g (1), die ca. 160 ml O_2 (ca. 1,5 Äquiv.) aufgenommen hatte, wurde i.V. vom Pyridin befreit. Der von Sens. dunkelgefärbte Rückstand wurde geteilt. Etwa die Hälfte wurde mit Äther aufgenommen und mit Meol versetzt. Beim Abdunsten des Äthers kristallisierte fast farbloses Material vom Fp 100-110°, das nach DSC aus (1) und wenig (2) bestand und nur schwach peroxydisch reagierte (KJ in Eisessig). Umkrist. aus Äther/Meol ergab 40 mg (1) vom Fp 116-118°, $[\alpha]_D$+4,2°. Keine Depression des Misch-Fp. mit authentischem Material.

Die Mutterlauge der ersten Kristallisation lieferte beim Eindunsten des Meol nur Schmieren, die nach DSC aus den Hydroperoxyden (2), (3), (4), aus wenig (1) und aus größeren Mengen an nichtperoxydischen Produkten bestanden.

Mit weiteren Teilen des Photooxydationsgemisches durchgeführte Kristallisationsversuche mit Hexan, Benzol, Äthanol, auch bei tiefer Temp. (-30°), ergaben kein kristallines Produkt. Nach DSC waren die Peroxyde nach 2 Tagen weitgehend zersetzt.

Weitere Proben des Photooxydationsgemisches wurden in Äther durch Aluminiumoxyd und durch Kieselgel filtriert. Auch hier trat nach DSC starke Zers. auf.

E 2.3 Zur Strukturermittlung des 3ß-Acetoxy-7α-hydroperoxy-$\Delta^{8(14)}$-cholesten (2)

E 2.3.1 3ß-Acetoxy-7α-hydroxy-$\Delta^{8(14)}$-cholesten (5) aus dem Hydriergemisch

Auf 2,34 g (1) in 20 ml Pyridin mit 25 mg HP als Sens. wurden in 210 Min. 195 ml O_2 (1,6 Äquiv.) photosensibilisiert übertragen. Anschließende Hydrierung der Lösung mit Raney-Ni führte zur Aufnahme von 177 ml H_2 (1,45 Äquiv.). Der durch Filtrieren vom Kat. und Abdestillieren des Pyridins i.V. erhaltene, von Sens.dunkelgefärbte Rückstand enthielt nach DSC (1), (5), (9), (10) und wenig Zersetzungsprodukte. 2,01 g davon wurden an Aluminiumoxyd (neutral, 150 g) chromatographiert. Fraktionen zu 200 ml.

Frakt.	Elutionsmittel	Eluat enthält nach DSC	Ausw.[mg]
1	Benzol	(1)	1
2	"	(1)	8
3	Benzol/Äther 95:5	(1)	36
4	"	(1)+7.14-Dien)*	66
5	"	(1)+7.14-Dien	22
6	Benz./Äther 90:10	(1)+7.14-Dien	84
7	"	(1)+7.14-Dien+(5)	172
8	"	(1)+7.14-Dien+(5)	144
9	"	(5)	113
10	"	(5)	98
11	Benz./Äther 50:50	(5)	92
12	Äther	(5)	80
13	"	(5)	27
14	"	(5)	14
15	Äther/Chlf. 90:10	(5)	35
16	"	(5)	33
17	Äth./Chlf. 50:50	(5)+(9)+(10)	50
18	Chloroform	(9)+(10)	679
19	"	(9)+(10)	65
20	"	(9)+(10)	44
21	"	(9)+(10)	20
22	Äthanol	polare Substanzen	110
23	"	polare Substanzen	205
		Insgesamt:	2308 mg

)* Im DSC gleicher R_f-Wert und gleiche Farbreaktion, im UV gleiche Lage des Max.bei 41300 K wie für 3ß-Acetoxy-$\Delta^{7.14}$-ergostadien (E 1.3.1.6) gefunden. Demnach 3ß-Acetoxy-$\Delta^{7.14}$-cholestadien.

Versuche, (5) aus Frakt. 9 zur Kristallisation zu bringen, hatten keinen Erfolg. (5) war nach DSC und IR-Spektrum (Nr. 6689) nicht unterscheidbar von 3ß-Acetoxy-7α-hydroxy-$\Delta^{8(14)}$-ergosten (E 1.3.1.9).

E 2.3.2 3ß.7α-Diacetoxy-$\Delta^{8(14)}$-cholesten (6) aus (5)

Die Frakt. 10-16 des unter E 2.3.2 beschrieben Chromatogramms lieferten nach Acetylierung mit Ac_2O/Pyridin bei Raumtemp. 310 mg (6) vom Fp 132-138° aus Meol. Zwei Umkrist. aus Äther/Meol erhöhten den Fp auf 136-138°.

Rot.: +3,1° +3,0° +2,7° +3,3° +4,1° +4,1°

Lit.-Werte[5]: Fp 139°, $[\alpha]_D$-4°

Analyse: $C_{31}H_{50}O_4$ (486,7) ber. C 76,50 H 10,36
gef. C 77,19 H 10,20

IR-Spektrum Nr. 7487

Im UV-Spektrum starke Endabsorption: 44000 K (750), 46000 K (6100).

Nach DSC einheitliche Substanz, in R_f-Wert und Farbreaktionen nicht unterscheidbar von 3ß.7α-Diacetoxy-$\Delta^{8(14)}$-ergosten (E 1.3.1.12).

E 2.3.3 (6) aus (1) durch SeO_2-Oxydation

Als Vergleichspräparat dargestellt nach FIESER u. OURISSON [5] durch Oxydation von 3ß-Acetoxy-Δ^7-cholesten (1) mit SeO_2 in Äther/Eisessig. Die Reaktion verläuft unter Allylumlagerung und Acetylierung der 7α-OH-Gruppe. Das durch Umkrist. aus Äther/Meol gereinigte (6) hatte die Daten: Fp 138-140°, Rot.: +2,0° +2,0° + 2,0° +2,3° +4,0° +4,1°
Keine Depression des Misch-Fp mit dem unter E 2.3.2 beschriebenen Präparat.

E 2.4 Zur Strukturermittlung der Bishydroperoxyde (3) und (4)

E 2.4.1 Nachweis der Bildung von (3) und (4) durch photosensibilisierte O_2-Übertragung auf (2)

E 2.4.1.1 Photosensibilisierte O_2-Übertragung auf 3ß-7α-Diacetoxy-$\Delta^{8(14)}$-cholesten (6)

40 mg (6) (Präparat von E 2.3.3) in 3 ml Pyridin mit 3 mg RB als Sens. nahmen unter Belichtung (Mikroapparatur) in 45 Min. ca. 0,9 ml O_2 (0,5 Äquiv.) auf. Die Belichtung wurde abgebrochen. Ein DSC der Lösung zeigte die Hydroperoxyde (7) und (8) neben Ausgangsmaterial (siehe Abb.2.4 in T 2.4.1). Farbreaktionen: (7) und (8) mit DMAA rot, mit KJ/Eisessig braun, (7) mit $SbCl_3$ graublau, (6) und (8) mit $SbCl_3$ blauviolett.

E 2.4.1.2 Reduktion der Photooxydationslösung von (6)

Ein Tropfen der Photooxydationslösung (E 2.4.1.1) wurde mit einer Spur TPP reduziert, der Rest kat. mit Raney-Ni hydriert (H_2-Aufnahme ca. 1,8 ml). Aus beiden Reduktionslösungen erhielt ich nach DSC die gleichen Produkte: (11), (12) und unverändertes (6) (siehe Abb. 2,4, vgl. E 2.2.3).

E 2.4.2 Zur Strukturermittlung des 3ß-Acetoxy-7α.8ß-dihydroperoxy-Δ^{14}-cholesten (3)

E 2.4.2.1 3ß.7α-Diacetoxy-8ß-hydroxy-Δ^{14}-cholesten (11) aus dem acetylierten Hydriergemisch der Photooxydation von (1)

Eine Pyridinlösung (15 ml) von 2,0 g (1), die mit HP als Sens. in der präparativen Belichtungsapparatur 165 ml O_2 aufgenommen hatte, wurde sofort mit Raney-Ni hydriert und nahm 143 ml H_2 auf. Die vom Kat. filtrierte Lösung wurde nach Einengen i.V. mit Ac_2O über 24 Std. bei Raumtemp. acetyliert. Nach restlosem Entfernen der Lösungsmittel i.V. schmolz das Gemisch über einen Bereich von 85-150°,

im DSC waren erkennbar die Verbindungen (1), (6), (11), (12) und (14). 1,72 g dieses acetylierten Gemisches wurden über Kieselgel (100 g, neutral, aktiv) getrennt. Fraktionen zu 150 m.

Frakt.	Elutionsmittel	Eluat enthält nach DSC	Ausw. [mg]
1	Benzol	-	2
2	"	-	4
3	"	-	5
4	Bz./Aceton 97:3	-	3
5	"	(1)+7.14-Dien)*	198
6	"	(1),7.14-Dien, (14), (11)	839
7	"	(14),(11),polare Produkte)**	103
8	"	(12), polare Produkte	58
9	Aceton	(12), polare Produkte	
10	"	polare Produkte	520
11	"	polare Produkte	

insgesamt:1,73 g

)* vgl. E 2.3.1

)** nicht identifiziert

Die Frakt. 6 und 7 wurden an 50 g Kieselgel mit Benzol/Aceton rechromatographiert. Die das (11) enthaltenden Frakt. mußten noch ein weiteres Mal chromatographiert werden, ehe sich (11) aus Aceton/H_2O kristallisieren ließ. Ich erhielt 92 mg dsc einheitliches (11) vom Fp 205-210° (Zers.) und aus der Mutterlauge weitere 25 mg vom Fp 200-210° (Zers.).

Rot.: -2,5° -3,0° -5,9° -11° -13° -21°

Analyse: $C_{31}H_{50}O_5$ (502,7) ber. C 74,06 H 10,03
gef. C 74,40 H 9,80

IR-Spektrum Nr. 7108

Im UV-Spektrum nur Endabsorption: 44000 K (160), 46000 K (700).

Doppelbindungstests: Bayerprobe negativ; Entfärbung von Brom in Chlf.-Lösung.

E 2.4.2.2 (11) aus dem Hydriergemisch der Photooxydation von (6)

49 mg (6) (Präparat von E 2.3.3) in 3 ml Pyridin mit 5 mg RB nahmen unter Belichtung in der Mikroapparatur in 210 Min. 2,0 ml O_2 (0,9 Äquiv.) auf. Die Lösung wurde kat. mit Raney-Ni hydriert (H_2-Verbrauch 1,9 ml). Das vom Kat. und vom Lösungsmittel befreite Hydriergemisch, das nach DSC aus (6), (11) und (12) bestand, chromatographierte ich an Kieselgel (5 g, neutral, aktiv). Fraktionen zu 20 ml.

Frakt.	Elutionsmittel	Eluat enthält nach DSC	Ausw. [mg]
1	Benzol	-	-
2	Bz./Aceton 99:1	(6), 7.14-Dien)*	3
3	"	(6), 7.14-Dien	6
4	"	(6), 7.14-Dien	4
5	"	7.14-Dien, (11)	2
6	"	(11)	8
7	"	(11)	7
8	"	(11),(12), polare Prod.)**	4
9	Bz./Aceton 98:2	(11),(12), polare Prod.	5
10	"	(12), polare Produkte	7
11	Bz./Aceton 90:10	polare Produkte	4
12	Bz./Aceton 50:50	polare Produkte	9
		insgesamt:	59 mg

)* vgl. E 2.3.1

)** nicht identifiziert

Aus den Frakt. 6 und 7 erhielt ich durch Kristallisation aus Aceton/H_2O 9 mg (11) vom Fp 204-210° (Zers.), nach DSC und Misch-Fp identisch mit dem unter E 2.4.2.1 beschriebenen Produkt.

E 2.4.2.3 Wasserabspaltung aus (11)

3 mg (11) wurden in einigen Tropfen Eisessig, der ca. 0,5 % konz. HCl enthielt, bei Raumtemp. gelöst. Nach 3 Std. zeigte ein DSC der Lösung neben (11) eine unpolarere Kom-

ponente (intensive Blaufärbung mit $SbCl_3$). Nach restlosem Entfernen des Eisessigs i.V. nahm ich den Rückstand in Meol auf: Im UV Max. bei 40100 K (Schulter bei 40700 K), charakteristisch für 8.14-Dien [4]. Nach Extinktion (6200) Ausbeute an Dien ca. 30 %. Formulierung des Diens als 3ß.7α-Diacetoxy-$\Delta^{8.14}$-cholestadien (14) siehe T 2.4.2.

E 2.4.2.4 Verseifung von (11)

10 mg (11) wurden mit methanolischem Alkali unter Rückfluß erhitzt (1 Std.). Das mit H_2O ausgefällte Verseifungsprodukt (15) schmolz bei ca. 200° (Zers.). Durch Acetylierung mit Ac_2O/Pyridin erhielt ich nach DSC (11) zurück. Verwendung von (15) zum Perjodsäureoxydationstest (siehe E 2.4.3.4 und T 2.4.3).

E 2.4.2.5 Versuchte katalytische Hydrierung von (11)

9,7 mg (11) in 3 ml Eisessig mit 10 mg vorhydriertem PtO_2 nahmen in der Mikrohydrierapparatur in 60 Min. weniger als 0,03 ml H_2 auf. Nach Entfernen des Kat. und des Eisessigs schmolz der Rückstand bei 200-210° (Zers.), nach DSC und Misch-Fp unverändertes (11).

(11) wurde ebenfalls unverändert zurückerhalten aus einem Hydrierversuch mit Raney-Ni in Dioxan.

E 2.4.3 Zur Strukturermittlung des 3ß-Acetoxy-7α-8α-dihydroperoxy-Δ^{14}-cholesten (4)

E 2.4.3.1 Angereichertes 3ß-Acetoxy-7α.8α-dihydroxy-Δ^{14}.cholesten (10) aus dem Hydriergemisch der Photooxydation von (1)

Die Frakt. 18 des unter E 2.3.1 aufgeführten Chromatogramms enthielt als Hauptprodukt (10) und als Nebenprodukt 3ß-Acetoxy-7α.8ß-dihydroxy-Δ^{14}-cholesten (9). Das Gemisch schmolz bis ca. 90°. (10) ließ sich nicht weiter reinigen: Kristallisationsversuche führten zu Schmieren, in denen nach DSC polare und unpolare Zersetzungsprodukte

überwogen; beim Versuch, das Gemisch chromatisch aufzutrennen, erhielt ich ebenfalls hauptsächlich Zersetzungsprodukte. Das angereicherte (10) hatte folgende Daten:

Rot.: -1,0° -0,7° -0,2° +5,5° +9,4° -

Analyse: $C_{29}H_{48}O_4 \cdot H_2O$ (478,7) ber. C 72,76 H 10,53
gef. C 72,87 H 10,87

IR-Spektrum Nr. 7838

Im UV-Spektrum Max. 40100 K, Schulter 40700 K, die Extinktion nahm beim Stehenlassen der Messlösung (Meol) zu (vgl. E 2.4.3.2).

E 2.4.3.2 Wasserabspaltung aus (10)

Eine 10^{-4}-molare Lösung von angereichertem (10) in Meol zeigte im UV-Spektrum ein Max. bei 40100 K, Schulter bei 40700 K (charakteristisch für 8.14-Dien [4]). Zunehmende Extinktion: nach 15 Min. 1230, nach 30 Min. 2200, nach 60 Min. 2900, nach 120 Min. 3500 (entsprechend Gehalten an 8.14-Dien von ca. 7, 12, 16, 19 %). Beim längeren Stehen der Lösung nahm die Extinktion nur noch geringfügig zu, das Max. wurde weniger scharf, zusätzlich trat starke Endabsorption auf.

3 mg angereicherte (10) wurden in einigen Tropfen Eisessig gelöst, der ca. 0,2 % konz. HCl enthielt. Nach 15 Min. Stehen bei Raumtemp. wurde das Lösungsmittel i.V. restlos entfernt. Der Rückstand zeigte in Meol ein scharfes Max. bei 40100 K (13800), Schulter bei 40700 K (13300), entsprechend einer Ausbeute an 8.14-Dien [4] von ca. 70 %. Im UV-Spektrum war als Hauptprodukt eine gegenüber (10) etwas unpolarere Komponente zu sehen (intensive Blaufärbung mit $SbCl_3$), außerdem wenig (9) sowie polare Zersetzungsprodukte. Nach Entfernen des Meol i.V. wurde der Rückstand mit Ac_2O/Pyridin acetyliert. Ein DSC der Reaktionslösung zeigte als Hauptprodukt 3β.7α-Diacetoxy-$\Delta^{8.14}$-cholestadien (14) (vgl. E 2.4.2.3), als Nebenprodukte (11) (vgl. E 2.4.2.2) und polare Zersetzungsprodukte.

E 2.4.3.3 Versuchte präparative Acetylierung von (10)

80 mg des unter E 2.4.3.1 beschriebenen, angereicherten (10) blieben in 1 ml Pyridin und 2 ml Ac_2O über Nacht bei Raumtemp. stehen. Im DSC des durch Abziehen der Lösungsmittel i.V. erhaltenen Rückstandes waren neben 3ß.7α-Diacetoxy-8α-hydroxy-Δ^{14}-cholesten (12) (vgl. E 2.2.3) wenig (11) und (14) sowie polare Zersetzungsprodukte zu erkennen. Kristallisationsversuche zur Isolierung von (12) aus Äther/Meol und Aceton/H_2O führten zu Schmieren. Nach DSC bestand das durch Entfernen der Lösungsmittel zurückerhaltene Produkt überwiegend aus (14) (im UV-Spektrum Max. bei 40150 K (12500), entsprechend ca. 63 % an (14)).

E 2.4.3.4 3ß.7α-Diacetoxy-8α-hydroxy-cholestan (13) und 3ß.7α.8α-Trihydroxy-cholestan (16) als Vergleichssubstanzen

Das nach BUSER [1] aus 710 mg (1) durch zehntägige Oxydation mit 500 mg OsO_4 in 9 ml absolutiertem Äther erhaltene rohe 3ß-Acetoxy-7α.8α-dihydroxy-cholestan vom Fp 185-195° lieferte nach Acetylierung (Ac_2O/Pyridin) und anschliessender dreimaliger Umkrist. aus Äther/Meol 305 mg (13) vom Fp 169-171° (Übereinstimmung mit dem Lit.-wert [1]). Nach DSC einheitliches Produkt. Farbreaktion mit $SbCl_3$: orange. Durch alkalische Verseifung von (13) erhielt ich (16) vom Fp 180-190°(Zers.), das nicht weiter gereinigt wurde (Verwendung siehe E 2.4.3.5). Lit.-werte nicht bekannt. Durch Reacetylierung ließ sich (16) in (13) zurückverwandeln (dsc nachgewiesen).

E 2.4.3.5 Perjodsäureoxydationstest auf 1.2-Glykole

Standardausführung nach FEIGL [3]: 2-3 mg der zu prüfenden Substanz wurden in 1 ml Äthanol gelöst und mit 3 Tropfen Reagenslösung versetzt. Die Reagenslösung erhält man durch Zugabe von 2 ml konz. HNO_3 und 2 ml einer 10-prozentigen wässrigen Lösung von $AgNO_3$ zu 25 ml einer

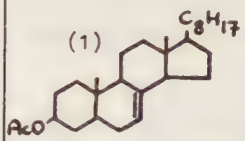
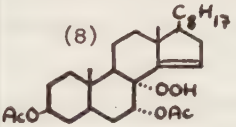
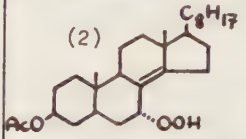
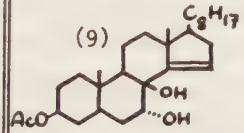
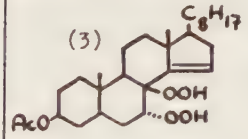
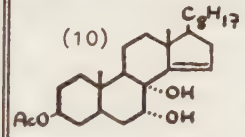
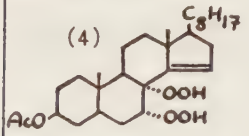
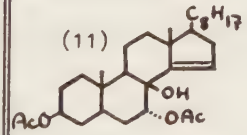
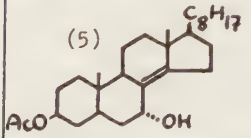
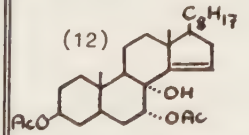
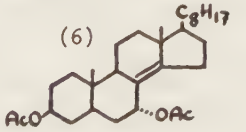
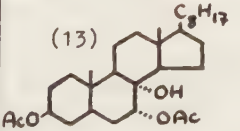
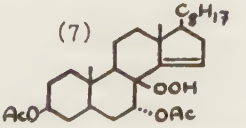
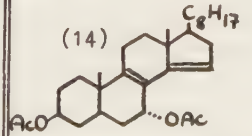
2-prozentigen wässrigen KJO_4-Lösung. Positive Reaktion wird durch Auftreten einer Trübung und eines hellgelben Niederschlags von $AgJO_3$ angezeigt. Testergebnisse siehe T 2.4.3.

E 2.4.3.6 Katalytische Hydrierung von (10)

7,5 mg angereichertes (10) (E 2.4.3.1) nahmen mit 5 mg vorhydriertem PtO_2 in 3 ml Eisessig (Mikroapparatur) in 40 Min. 0,23 ml H_2 (0,6 Äquiv.) auf, danach war kein weiterer H_2-Verbrauch mehr festzustellen. Nach DSC bestand das Hydriergemisch aus (5), (6), (9), (11), (13), (14) und mehreren nichtidentifizierten Verbindungen. Nach Acetylierung des Gemischs mit Pyridin/Ac_2O ließen sich dsc nachweisen: (6), (11), (13) und (14).

E 2.5 R_{St}-Werte der in Kapitel 2 untersuchten Verbindungen

Standard-Substanz: 3β-Acetoxy-Δ^7-cholesten (1)
Standard-Laufmittel: Cyclohexan/Essigester 85:15

Substanz	R_{St}-Wert	Substanz	R_{St}-Wert
(1) 	1,00	(8) 	0,26
(2) 	0,40	(9) 	0,14
(3) 	0,21	(10) 	0,11
(4) 	0,12	(11) 	0,45
(5) 	0,22	(12) 	0,21
(6) 	0,67	(13) 	0,22
(7) 	0,47	(14) 	0,60

E 2.6 Literaturverzeichnis zu E 2

[1] W.Buser, γ-Cholestenon und Epi-γ-cholestenon, Helv.chim.Acta 30,1379 (1947)

[2] Elsevier's Encyclopaedia of Organic Chemistry, Volume 14s, Elsevier's Publ.Company, Amsterdam

[3] F.Feigl, Tüpfelanalyse Bd.2, S.130 Akad.Verlagsgesellschaft, Frankfurt a.M. (1962)

[4] L.F.Fieser u. M.Fieser, Steroids, Reinhold Publ. Corp., New York (1959)

[5] L.F.Fieser u. G.Ourisson, Cholesterol and companions - Oxidation of Δ^7-stenols with selenium dioxide, J.Amer.chem.Soc. 75,4404 (1953)

E 3 Zur photosensibilisierten O_2-Übertragung auf weitere Steroidolefine und konjugierte heteroannulare Steroiddiene

E 3.1 Δ^5-Steroide

E 3.1.1 Darstellung und Daten

3ß-Hydroxy-Δ^5-cholesten (Cholesterin) (1b) $C_{27}H_{46}O$

Herkunft: MERCK, reinst

Daten: Fp 147-149°, $[\alpha]_D$-37,5°

Lit.-Werte [9]: Fp 149°, $[\alpha]_D$-39°

3ß-Acetoxy-Δ^5-cholesten (Cholesterinacetat) (1c) $C_{29}H_{48}O_2$

Darstellung: Veresterung von Cholesterin mit Ac_2O/Pyridin. Umkrist. aus Meol.

Daten: Fp 114-115°, $[\alpha]_D$-46,5°

Lit.-Werte [9]: Fp 116°, $[\alpha]_D$-47°

3ß-Benzoyloxy-Δ^5-cholesten (Cholesterinbenzoat) (1d) $C_{34}H_{50}O_2$

Darstellung: Veresterung von Cholesterin mit Benzoylchlorid in Pyridin bei Raumtemperatur. Umkrist. aus Meol.

Daten: Fp 145-147°, $[\alpha]_D$-14,5°

Lit.-Werte [9]: Fp 147°, $[\alpha]_D$-15°

3ß-Methoxy-Δ^5-cholesten (1e) $C_{28}H_{48}O$

Darstellung: Cholesterin wurde in Anlehnung an die Vorschrift von WALLIS u.a. [27] mit p-Toluolsulfochlorid in Pyridin bei 0°C verestert. Das chromatographisch (Al_2O_3, Chlf.-Eluat) gereinigte Tosylat (Fp 130-132°) wurde nach STOLL [26] in Meol unter Rückfluß erhitzt. Der entstandene Methyläther wurde aus Aceton und Meol umkrist.

Daten: Fp 83-84°, $[\alpha]_D$-39,5°

Lit.-Werte [7,21]: Fp 84°, $[\alpha]_D$-40,5°.

3ß-Fluoro-Δ^5-cholesten (Cholesterylfluorid) (1f) $C_{27}H_{45}F$

Darstellung: Cholesteryltosylat (siehe oben) wurde nach KOSOWER u. WINSTEIN [15] mit Kaliumacetat in siedendem Aceton/H_2O in i-Cholesterin (6ß-Hydroxy-3α.5α-cyclocholestan) überführt. Das chromatographisch (Al_2O_3, Äther-Eluat) gereinigte i-Cholesterin (Fp 65-67°, $[\alpha]_D$+49,5°) wurde in benzolischer Lösung mit 40-prozentiger Flussäure unterschichtet (SHOPPEE u. SUMMERS [24]). Chromatographie des Rohprodukts an Al_2O_3 ergab im Äther-Eluat Cholesterylfluorid. Umkrist. aus Aceton.

Daten: Fp 94-96°, $[\alpha]_D$-45°

Lit.-Werte [24]: Fp 94-96°, $[\alpha]_D$-45,5°.

3ß-Chloro-Δ^5-cholesten (Cholesterylchlorid) (1g) $C_{27}H_{45}Cl$

Darstellung: Nach HEILBRON u.a. [13] durch Behandeln von Cholesterin mit Thionylchlorid bei Raumtemp.. Mehrfache Umkrist. aus Aceton und Äther/Aceton.

Daten: Fp 95-96°, $[\alpha]_D$-29,5°, $[\alpha]_{546}$-36°, $[\alpha]_{405}$-65,5°

Lit.-Werte [7,9]: Fp 97°, $[\alpha]_D$-26,5°, $[\alpha]_{546}$-36°, $[\alpha]_{405}$-65°.

3ß-Bromo-Δ^5-cholesten (Cholesterylbromid) (1h) $C_{27}H_{45}Br$

Darstellung: Nach BROOME u.a. [4] aus Cholesterin durch Umsetzen mit $AlBr_3$ in Äther. Das chromatographisch (Al_2O_3, Hexan-Eluat) gereinigte Rohprodukt wurde aus Aceton kristallisiert.

Daten: Fp 101-103°, $[\alpha]_D$-18,5°

Lit.-Werte [4]: Fp 102-103°, $[\alpha]_D$-18°.

Δ^5-Cholesten (1a) $C_{27}H_{46}$

Darstellung: Nach MAUTHNER u. SUIDA [16] aus Cholesterylchlorid (siehe oben) durch Reduktion mit Na in Amylalkohol in der Siedehitze. Chromatographische Reinigung (Al_2O_3, Hexan-Eluat), Umkrist. aus Äther/Äthanol.

Daten: Fp 91-93°, $[\alpha]_D$-56,5°

Lit.-Werte [9]: Fp 95°, $[\alpha]_D$-56°.

3ß-Hydroxy-7α-hydroperoxy-Δ^5-cholesten (17) $C_{27}H_{46}O_3$

Darstellung: Nach SCHENCK, NEUMÜLLER u. EISFELD [22] durch photosensibilisierte O_2-Übertragung auf Cholesterin und anschließende Allylumlagerung des entstandenen 3ß-Hydroxy-5α-hydroperoxy-Δ^6-cholesten in Chlf.. Umkris aus Äther/Hexan.

Daten: Fp 154-157° (Zers.), $[\alpha]_D$-139°

Lit.-Werte [22]: Fp 154-156,5° (Zers.), $[\alpha]_D$-139°

3ß.7α-Dihydroxy-Δ^5-cholesten (15) $C_{27}H_{46}O_2$

Darstellung: Kat. Hydrierung von 3ß-Hydroxy-7α-hydroperoxy-Δ^5-cholesten (voriges Präparat) mit Raney-Ni in Pyridin. Umkrist. aus Chlf./Hexan.

Daten: Fp 158-161°, $[\alpha]_D$-90°

Lit.-Werte [22]: Fp 157°, $[\alpha]_D$-90°

3ß.7α-Diacetoxy-Δ^5-cholesten (16) $C_{31}H_{50}O_4$

Darstellung: Acetylierung des Diols (voriges Präparat) mit Ac_2O/Pyridin. Umkrist. aus Äther/Meol.

Daten: Fp 123-124°, $[\alpha]_D$-176,5°

Lit.-Werte [9,22]: Fp 124°, $[\alpha]_D$-177°.

3ß-Acetoxy-7-oxo-Δ^5-cholesten (19) $C_{29}H_{46}O_3$

Darstellung: Nach FIESER [8] aus Cholesterinacetat durch CrO_3-Oxydation in Eisessig bei 56-58°C. Zur Isolie-

rung eines sauberen Präparats mußte 30 % mehr CrO_3 eingesetzt werden als nach Vorschrift. Umkrist. aus Eisessig/H_2O.

Daten: Fp 157-159°, $[\alpha]_D$-99°, UV-Max.: 42200 K (14300)

Lit.-Werte [7]: Fp 157-159°, $[\alpha]_D$-100°, UV-Max.: 42200 K (12300).

3ß.7ß-Dibenzoyloxy-Δ^5-cholesten (14) $C_{41}H_{54}O_4$

Darstellung: Nach FIESER u.a. [10] aus 7-Ketocholesterinacetat (voriges Präparat) durch $LiAlH_4$-Reduktion und anschließende Veresterung mit Benzoylchlorid/Pyridin. Umkrist. aus Äther/Meol.

Daten: Fp 171-173°, $[\alpha]_D$+96°

Lit.-Werte [7]: Fp 171-172°, $[\alpha]_D$+97,5°.

3ß.7ß-Dihydroxy-Δ^5-cholesten (10) $C_{27}H_{46}O_2$

Darstellung: Nach FIESER u.a. [10] durch reduzierende Verseifung des Dibenzoats (voriges Präparat) mit $LiAlH_4$. Das Diol konnte nicht kristallin erhalten werden; es wurde dreimal aus Äther/Meol umgefällt.

Daten: Fp 155-162°, $[\alpha]_D$+8,5°

Lit.-Werte [7,9]: Fp 177-178,5° (wird bei Umkrist. unscharf und niedriger), $[\alpha]_D$+7,2°

3ß.7ß-Diacetoxy-Δ^5-cholesten (13) $C_{31}H_{50}O_4$

Darstellung: Acetylierung des Diols (voriges Präparat) mit Ac_2O/Pyridin. Umkrist. aus Meol.

Daten: Fp 123-124°, $[\alpha]_D$+55°

Lit.-Werte [9,21]: Fp 124°, $[\alpha]_D$+54°

3ß.4ß-Diacetoxy-Δ^5-cholesten (18) $C_{31}H_{50}O_4$

Darstellung: In Anlehnung an die Vorschrift von PETROW u.a. [19] durch Oxydation von Cholesterinacetat

(siehe oben) mit SeO_2 in Dioxan/Essigsäure unter Na-acetat-Zusatz bei 90°C. Das durch Acylwanderung entstandene 3ß-Hydroxy-4ß-acetoxy-Δ^5-cholesten wurde ohne vorherige Reinigung acetyliert. Mitgegangenes Selen ließ sich durch Schütteln der Ätherlösung mit frischgefälltem Silberpulver [3] entfernen. Umkrist. aus Meol.

Daten: Fp 165-167°, $[\alpha]_D$-97°, $[\alpha]_{546}$-115°

Lit.-Werte [7,21]: Fp 168-169°, $[\alpha]_D$-96°, $[\alpha]_{546}$-117°.

3ß.4ß-Dihydroxy-Δ^5-cholesten (7) $C_{27}H_{46}O_2$

Darstellung: Durch Verseifung des Diacetats (voriges Präparat). Krist. aus Äther/Meol und Meol.

Daten: Fp 174-176°, $[\alpha]_D$-58°, $[\alpha]_{546}$-70,5°

Lit.-Werte [7,21]: Fp 176°, $[\alpha]_D$-60°, $[\alpha]_{546}$-71°

3.4-Seco-Δ^5-cholesten-3.4-dicarbonsäure (Diels-Säure) (20) $C_{27}H_{44}O_4$

Darstellung: Nach DIELS u.a. [5,23] aus Cholesterin durch Hypobromit-Oxydation. Umkrist. aus Dioxan/H_2O.

Daten: Fp 295-298°

Lit.-Wert [9,23]: Fp 297°

3.4-Seco-Δ^5-cholesten-3.4-dicarbonsäure-dimethylester (Diels-Säure-dimethylester) (21) $C_{29}H_{48}O_4$

Darstellung: Veresterung der Diels-Säure (voriges Präparat) mit Diazomethan. Umkrist. aus Meol/Äther.

Daten: Fp 68-70°, $[\alpha]_D$-41°

Lit.-Werte [9]: Fp 69°, $[\alpha]_D$-40,5°

E 3.1.2 Photosensibilisierte O_2-Übertragung: O_2-Gesamtaufnahme und dünnschichtchromatographische Produktanalyse

Ausgangssubstanz	O_2-Aufnahme)* [Mol/Mol]	R_f-Werte)**			Laufmittel:
		Ausgangs-substanz	Photoox.-produkt	Umlage-rungsprod.	Cyclohexan/ Essigester
Δ^5-Cholesten (1a)	ca. 1,0	0,75	0,49	0,38	ca. 90:10
3ß-Hydroxy-Δ^5-cholesten (1b)	ca. 1,0	0,68	0,45	0,42	ca. 50:50
3ß-Acetoxy-Δ^5-cholesten (1c)	ca. 1,0	0,84	0,57	0,48	ca. 85:15
3ß-Benzoyloxy-Δ^5-cholesten (1d)	ca. 1,0	0,85	0,59	0,50	ca. 85:15
3ß-Methoxy-Δ^5-cholesten (1e)	ca. 1,0	0,88	0,62	0,53	ca. 85:15
3ß-Fluoro-Δ^5-cholesten (1f)	ca. 1,0	0,74	0,45	0,38	ca. 90:10
3ß-Chloro-Δ^5-cholesten (1g)	ca. 1,0	0,76	0,54	0,46	ca. 90:10
3ß-Bromo-Δ^5-cholesten (1h)	ca. 1,0	0,76	0,52	0,44	ca. 90:10
3ß.4ß-Dihydroxy-Δ^5-cholesten (7)	ca. 1	0,40	0,31	0,31	ca. 50:50
3ß.7ß-Dihydroxy-Δ^5-cholesten (10)	ca. 1,0	0,42	0,48)***	-	ca. 50:50

)* Gesamtverbrauch an O_2 im Anschluß an ß-Wertbestimmungen (siehe E 4) in der Mikroapparatur gemessen mit ca. 10^{-4} Mol Substanz in 3 ml Pyridin mit 3 mg RB als Sens.. (Bei langsam verlaufender Reaktion mußte nach ca. 90 Min. weiterer Sens. zugegeben werden, da die Lösung ausgeblichen war.)

)** Farbreaktionen: Ausgangs-, Photooxydations- und Umlagerungsprodukte mit $SbCl_3$ Blau- oder Rotfärbung, Photooxydations- und Umlagerungsprodukte mit DMAA intensive Rotfärbung (nach Reduktion mit TPP in Pyridin keine Farbreaktion mit DMAA).

)*** Keine Farbreaktion mit DMAA, nur schwache Rosafärbung mit $SbCl_3$, intensive Gelbfärbung mit Dinitrophenylhydrazin.

Die Verbindungen (14), (15), (16), (17), (18), (19), (20) und (21) nahmen photosensibilisiert kein O_2 auf. Die Photooxydationslösungen zeigten nach Abbruch der Belichtung (nach 30 - 60 Min.) dsc ausschließlich die unveränderten Ausgangsprodukte.

E 3.1.3 Zur polarimetrischen Verfolgung der Hydroperoxydumlagerung

Die rohen Photooxydationslösungen, die ca. 1 Äquiv. O_2 aufgenommen hatten, wurden in 1 cm-Messküvetten soweit verdünnt, bis das ZEISS-Polarimeter LEP N1 bei der Wellenlänge 405 mμ durch Zeigerausschlag reagierte (RB hat bei 405 mμ eine Extinktion von ca. 2000). Die frischen Photooxydationslösungen von (1a)-(1h), die nach DSC hauptsächlich aus (2a)-(2h) bestanden, zeigten schwach positive bis schwach negative Drehwerte. Beim Stehenlassen der Lösungen änderten sich in allen Fällen die Drehwerte in negativer Richtung, bis sie nach ca. 2-3 Tagen konstante Endwerte erreichten. Parallel mit der Rotationsänderung verlief die dsc verfolgbare Umwandlung von (2a)-(2h) zu den Hydroperoxyden (3a)-(3h). Die Photooxydationslösung von (7) zeigte ebenfalls Mutarotation in negativer Richtung. Hier ließ sich jedoch dsc keine Veränderung des Hydroperoxyds (8) feststellen.

E 3.1.4 Analyse der Photooxydationsprodukte aus Cholesterin

1,6 g Cholesterin in 10 ml Pyridin mit 5 mg HP als Sens. nahmen in der präparativen Belichtungsapparatur in 110 Min. 95 ml O_2 (1,0 Äquiv.) auf. Im DSC der Lösung waren nachweisbar (Vergleich mit authentischem Material): Cholesterin (1b) (Spuren), 3ß-Hydroxy-5α-hydroperoxy-Δ^6-cholesten (2b) (Hauptprodukt), 3ß-Hydroxy-7α-hydroperoxy-Δ^5-cholesten (3b) (Nebenkomponente) sowie 3 polare, peroxydische Komponenten (Anfärbung mit DMAA) in Spuren. Letz-

tere sind nach DSC identisch mit den aus (2b) unter den Bedingungen der photosensibilisierten O_2-Übertragung (Pyridinlösung, HF als Sens., O_2, 2 Std. Belichtung) in Spuren entstehenden, nichtidentifizierten Produkten.

Die kat. mit Raney-Ni hydrierte Photooxydationslösung (H_2-Aufnahme 93 ml) lieferte nach Filtrieren vom Kat. und Abdestillieren des Pyridins i.V. einen von Sens. dunkelgefärbten Rückstand, der über Nacht mit Ac_2O/Pyridin stehenblieb. Nach restloser Entfernung der Lösungsmittel i.V. bei Raumtemp. waren im DSC des Acetylierungsgemisches erkennbar: Cholesterinacetat (2c) (Spuren), 3ß,7a-Diacetoxy-Δ^5-cholesten (5) bzw. (1c) (starke Nebenkomponente), 3ß-Acetoxy-5a-hydroxy-Δ^6-cholesten (4) (Hauptprodukt). 1,50 g des Gemisches wurden an 100 g Kieselgel (neutral, aktiv) chromatographiert. Die Fraktionen, die (5) und (4) im Gemisch enthielten, wurden an 20 g Kieselgel rechromatographiert. Das zusammengefaßte Ergebnis beider Trennungen ist tabellarisch zusammengefaßt.

Elutions-mittel	Ausw. [mg]	Substanz im Eluat	Rf-Wert und $SbCl_3$-Färbg.	Substanz-Charakterisierung
Benzol	35	Gemisch von Cholesterin-acetat und 3ß-Acetoxy-$\Delta^{4.6}$-cholestadien	0,84(rötlich) 0,81(blau)	Rf-Wert- und Farb-Vergleich mit authentischer Probe. UV-Max. in Meol: 41700 cm^{-1} (Lit.-wert [9]: 42000 cm^{-1})
Bz./EE. (98:2)	30	3ß.6α-Diacetoxy-Δ^4-cholesten	0,58(violett)	Fp 163-166°(aus Meol), $[\alpha]_D$+21° (Lit.-werte [7]: Fp 166-167°, $[\alpha]_D$+20°)
Bz./EE. (95:5)	390	3ß.7α-Diacetoxy-Δ^5-cholesten	0,57(blau)	Fp 122-124°(aus Meol), $[\alpha]_D$-175° (Lit.-werte [7]: Fp 123-124°, $[\alpha]_D$-177°)
Bz./EE. (95:5)	835	3ß-Acetoxy-5α-hydroxy-Δ^6-cholesten	0,46(blau)	Fp 141-143°(aus Meol), $[\alpha]_D$-21° (Lit.-werte [7]: Fp 143°, $[\alpha]_D$-22,1°)
Bz./EE. (90:10)	115	Gemisch von drei Substanzen	0,32(blau) 0,25(blau) 0,05(blau)	Acetylierung des Gemischs gibt nach Rf-Wert und Farbreaktion 3ß.7α-Diacetoxy-Δ^5-cholesten u. 3ß-Acetoxy-5α-hydroxy-Δ^6-cholesten

Die Rf-Werte beziehen sich auf das Standardsystem Cyclohexan/Essigester (85:15)
Bz. = Benzol, EE. = Essigester

E 3.1.5 Dunkeloxydation von Cholesterin zum Vergleich

Eine Lösung von 1,9 g Cholesterin in 10 ml Pyridin mit Zusatz von 5 mg HP wurde in der abgedunkelten Belichtungsapparatur 6 Std. mit O_2 durchmischt. Aufarbeitung der Lösung wie unter E 3.1.3: Kat. Hydrierung (H_2-Verbrauch ca. 4 ml) und anschließende Acetylierung. Im Acetylierungsgemisch war nach DSC neben viel Cholesterinacetat wenig oxydiertes Material erkennbar. Durch zwei chromatographische Trennungen an Kieselgel erhielt ich aus dem Benzol Essigester-Eluat (98:2) 5 mg 3ß.6α-Diacetoxy-Δ^4-cholesten (6) vom Fp 162-165°, $[\alpha]_D$+19°, das keine Depression des Misch-Fp mit dem unter E 3.1.3 beschriebenen Produkt gab.

E 3.2 Δ^4-Steroide

E 3.2.1 Darstellung und Daten

3-Oxo-Δ^4-cholesten (Coprostenon) (35) $C_{27}H_{44}O$

Darstellung: Cholesterin (MERCK, reinst) wurde mit CrO_3 in Aceton/H_2SO_4 bei 10°C nach einer allgemeinen Vorschrift von DJERASSI u.a. [6] oxydiert zum 3-Oxo-Δ^5-cholesten. Durch Doppelbindungsisomerisierung des Rohprodukts auf einer basischen Al_2O_3-Säule und Elution mit Cyclohexan/Essigester (95:5) erhielt ich aus 6g-Ansätzen je 3,0-3,5 g Coprostenon. Umkrist. aus Äthanol.

Daten: Fp 80-82°, $[\alpha]_D$+93°, UV-Maxima: 41600 K (18500) und 41300 K (20500).

Lit.-Werte [7,21]: Fp 82°, $[\alpha]_D$+88°, UV-Maxima: 41600 K (18000) und 41300 K (19950).

1:1-Komplex von 3ß-Hydroxy- und 3α-Hydroxy-Δ^4-cholesten (25) + (27)

Darstellung: Durch Kombination der von HALLSWORTH u.a. [12] und von PLATTNER u.a. [20] angegebenen Vorschriften. Das durch Reduktion von 6,0 g Coprostenon (voriges Präpa-

rat) mit 1,2 g $LiAlH_4$ in Äther erhaltene Produkt lieferte nach drei Umkrist. aus 90-prozentigem Äthanol 0,96 g des 1:1-Komplexes.

Daten: Fp 140-142°, $[\alpha]_D$+82°

Lit.-Werte [20]: Fp 141-142°, $[\alpha]_D$+83,5°

3ß-Hydroxy-Δ^4-cholesten (Coprostenol) (25) $C_{27}H_{46}O$

Darstellung: Die vereinigten Mutterlaugen des vorigen Präparats wurden zur Trockne gebracht. Der mit Benzoylchlorid in Pyridin behandelte Rückstand ergab nach Aufarbeitung und Kristallisation aus Aceton/Meol 5,45 g 3ß-Benzoyloxy-Δ^4-cholesten vom Fp 125-128°, $[\alpha]_D$-2,7° (Lit.-Werte [12]: Fp 125-128°, $[\alpha]_D \pm 0°$). Ein Teil wurde zum (25) verseift und anschließend aus Äthanol/H_2O kristallisiert.

Daten: Fp 131-132°, $[\alpha]_D$+47,5°

Lit.-Werte [20]: Fp 131-132°, $[\alpha]_D$+44,6°

1:1-Komplex von 3ß-Acetoxy- und 3α-Acetoxy-Δ^4-cholesten (32) + (33)

Darstellung: Veresterung des 1:1-Komplexes von 3ß- und 3α-Hydroxy-Δ^4-cholesten (siehe oben) mit Ac_2O/Pyridin. Die Lösung wurde i.V. zur Trockne gebracht, der Rückstand ohne weitere Reinigung verwendet: Fp 80-83°.

Lit.-Wert [7]: Fp 82-83°

Δ^4-Cholesten (Coprosten) (22) $C_{27}H_{46}$

Darstellung: Aus 3ß-Benzoyloxy-Δ^4-cholesten (siehe oben) nach HALLSWORTH u.a. [12] durch BIRCH-Reduktion mit Li in Äthylamin. Aus 0,4 g Benzoat erhielt ich nach chromatographischer Reinigung (Al_2O_3-Säule, Hexan-Eluat) und Kristallisation aus Äthanol 110 mg Coprosten.

Daten: Fp 80-82°, $[\alpha]_D$+73°

Lit.-Werte [9]: Fp 83°, $[\alpha]_D$+76°

3β,6β-Diacetoxy-Δ⁵-cholesten (34) $C_{31}H_{52}O_4$

Darstellung: Cholesterin wurde nach FIESER u. RAJAGOPALAN [11] über das Formiat mit Permeisensäure trans-hydroxyliert. Das erhaltene 3β,5α,6β-Trihydroxycholestan wurde mit Ac_2O/Pyridin in das 3β,6β-Diacetat überführt, das sich nach PETROW u.a. [18] mit Thionylchlorid in Pyridin dehydratisieren ließ. Umkrist. des Präparates aus MeOH.

Daten: Fp 133-135°, $[\alpha]_D$-11°

Lit.-Werte [18,21]: Fp 135-136°, $[\alpha]_D$-13°.

3β,6β-Dihydroxy-Δ⁵-cholesten (35) $C_{27}H_{46}O_2$

Darstellung: Verseifung des Diacetats (voriges Präparat) und Kristallisation aus Chlf./Aceton.

Daten: Fp 245-250°, $[\alpha]_D$-8,6° (in Pyridin)

Lit.-Werte [7]: Fp 254° (im Vakuum), $[\alpha]_D$+9° (in Pyridin).

E 3.2.2 Photosensibilisierte O_2-Übertragung: O_2-Gesamtaufnahme und dünnschichtchromatographische Produktanalyse

Ausgangssubstanz	O_2-Aufnahme)x	R_f-Wert)x Ausgangssubst.	Photooxyd.-prod.	Umlagerungsprod.	Laufmittel (Cyclohexan/Essigester)
Δ^4-Cholesten (22)	ca.1,0	0,75	0,44	0,37	ca.90:10
3ß-Hydroxy-Δ^4-cholesten (25)	ca.1,0	0,18	0,46)*	-	ca.85:15
3α-Hydroxy-Δ^4-cholesten (27)	ca.1,0	0,18	0,50)*	-	ca.85:15
3ß.6ß-Dihydroxy-Δ^4-cholesten (30)	)**	0,48	0,32	(0,32)	ca.50:50

)x vgl. die entsprechende Fußnote in E 3.1.2

)* keine Farbreaktion mit DMAA; mit $SbCl_3$ starke UV-Fluoreszenz; mit Dinitrophenylhydrazin Gelbfärbung

)** Belichtung nach 12 Std. (Aufnahme von ca. 0,4 Äquiv. O_2) abgebrochen

Die Verbindungen (32), (33), (34) und (35) nahmen photosensibilisiert kein O_2 auf. Im DSC der Photooxydationslösungen waren nach 1-stündiger Belichtung nur die unveränderten Ausgangsprodukte nachweisbar.

E 3.2.3 Polarimetrische Verfolgung der Hydroperoxydumlagerung

Zur Ausführung siehe E 3.1.3. Die Photooxydationslösung von Δ^4-Cholesten (22) mutarotierte von schwacher Rechtsdrehung zu stärkerer Rechtsdrehung. Die Lösung von 3ß.6ß-Dihydroxy-Δ^4-cholesten (30), die in 12 Std. 0,4 Äquiv. O_2 aufgenommen hatte, zeigte einen schwach positiven Drehwert. Keine eindeutige Veränderung des Drehwertes beim Stehenlassen der Lösung.

E 3.3 Δ^7-Steroide

3ß-Acetoxy-Δ^7-cholesten (36) $C_{29}H_{48}O_2$

Darstellung und Daten siehe E 2.1.

Verlauf der photosensibilisierten O_2-Übertragung (Aufnahme von ca. 2 Äquiv. O_2) siehe E 2.2 - E 2.4.

3ß-Acetoxy-Δ^7-ergosten (40) $C_{30}H_{50}O_2$

Darstellung: Aus 3ß-Acetoxy-$\Delta^{7.22}$-ergostadien (Zwischenprodukt bei der Darstellung von 3ß-Acetoxy-$\Delta^{8(14)}$-ergosten, siehe E 1.1) durch kat. Hydrierung mit Raney-Ni in Essigester nach BLADON u.a. [2]. Umkrist. aus Chlf./Meol und Essigester/Meol. Trotz wiederholter Versuche konnte ich nur aus einem Hydrieransatz ein sauberes Präparat erhalten.

Daten: Fp 158-160°, $[\alpha]_D$-4,2°

Lit.-Werte [7,22]: Fp 160°, $[\alpha]_D$-5,3°

Photosensibilisierte O_2-Übertragung auf (40): Aufnahme von ca. 2 Äquiv. O_2. Nach DSC sind die entstehenden 3 Hydroperoxyde nicht von den aus (36) gebildeten zu unterscheiden.

3ß-Hydroxy-Δ^7-cholesten (41) $C_{27}H_{46}O$

Darstellung: Verseifung des Acetats (36). Umkrist. aus Meol.

Daten: Fp 121-123°, $[\alpha]_D$+3,5°

Lit.-Werte [7,21]: Fp 122-123°, $[\alpha]_D$+3°

Photosensibilisierte O_2-Übertragung auf (41): Aufnahme von ca. 2 Mol O_2.

3ß-Acetoxy-14α-hydroxy-Δ^7-cholesten (42) $C_{30}H_{50}O_3$

Darstellung und Daten siehe E 1.3.1.2.

Photosensibilisierte O_2-Übertragung auf (42): Kein messbarer O_2-Verbrauch. Nach 40 Min. Belichtungszeit war im DSC ausschließlich unverändertes (42) erkennbar.

E 3.4 Δ^{14}-Steroide

3ß-Hydroxy-Δ^{14}-ergosten (43) $C_{28}H_{48}O$

Darstellung: Nach HEILBRON u. WILKINSON [14] durch säurekatalysierte Isomerisierung der 8(14)-Doppelbindung. 3ß-Benzoyloxy-$\Delta^{8(14)}$-ergosten (Fp 118-120°), dargestellt aus 3ß-Hydroxy-$\Delta^{8(14)}$-ergosten (siehe E 1.4.1), wurde mit trockenem HCl in Chlf. bei 0°C behandelt. Das durch Umkrist. aus Benzol/Äthanol und Aceton von Ausgangsprodukt befreite 3ß-Benzoyloxy-Δ^{14}-ergosten vom Fp 156-158°, $[\alpha]_D$+17,5° (Lit.-Werte [7]: Fp 158-160°, $[\alpha]_D$+18°), wurde alkalisch verseift. Umkrist. aus Äthanol.

Daten: Fp 140-142°, $[\alpha]_D$+22,5°

Lit.-Werte [9]: Fp 141°, $[\alpha]_D$+21°

Photosensibilisierte O_2-Übertragung auf (43): Aufnahme von ca. 2 Äquiv. O_2. Dsc Verfolgung der gebildeten Produkte (Laufmittel Cyclohexan/Essigester 50:50):

O_2-Verbrauch [Äquiv.]	(43) R_f=0,68	(44) R_f=0,56	(45) R_f=0,19	Zers.-produkte R_f=0,0-0,13
ca. 0,1	+++	+	-	-
ca. 0,5	+++	+	+	-
ca. 1,0	++	+	++	+
ca. 1,5	+	+	+++	+
ca. 2,0	-	-	+++	++

+++ : starker Fleck
++ : mittlerer Fleck
+ : schwacher Fleck
- : nicht nachweisbar

Farbreaktionen: Mit $SbCl_3$ (43), (44) und (45) blau, Zers.-produkte braun, mit DMAA (44) und (45) rot.

Durch Reduktion der Photooxydationslösung mit TPP bei Raumtemp. entstanden aus (44) und (45) zwei Produkte (R_f=0,54 und R_f=0,15), die keine Farbreaktion mit DMAA gaben (Blaufärbung mit $SbCl_3$).

3ß-Acetoxy-Δ^{14}-ergosten (46) $C_{30}H_{50}O_2$

Darstellung: Acetylierung von (43) mit Ac_2O/Pyridin. Umkrist. aus Äthanol.

Daten: Fp 113-114°, $[\alpha]_D$+13°

Lit.-Werte [2]: Fp 113-114,5°, $[\alpha]_D$+11°

Photosensibilisierte O_2-Übertragung auf (46): Aufnahme von ca. 2 Äquiv. O_2. Im DSC einer Photooxydationslösung, die 0,9 Äquiv. O_2 aufgenommen hatte, waren neben (46) (R_f=0,83) zwei peroxydische Komponenten (Anfärbung mit DMAA) mit den R_f-Werten 0,48 und 0,21 zu erkennen.

E 3.5 $\Delta^{8(14)}$-Steroide

3ß-Hydroxy-$\Delta^{8(14)}$-ergosten (47a) $C_{28}H_{48}O$

Darstellung und Verlauf der photosensibilisierten O_2-Übertragung siehe E 1.4.

3ß-Acetoxy-$\Delta^{8(14)}$-ergosten (47b) $C_{30}H_{50}O_2$

Darstellung und Verlauf der photosensibilisierten O_2-Übertragung siehe E 1.1 - E 1.3.

3ß.7α-Diacetoxy-$\Delta^{8(14)}$-cholesten (51a) $C_{31}H_{50}O_4$

Darstellung und Verlauf der photosensibilisierten O_2-Übertragung siehe E 2.3.3 und E 2.4.1.1.

3ß-Acetoxy-7α-hydroxy-$\Delta^{8(14)}$-ergosten (51c) $C_{30}H_{50}O_3$

Darstellung und Daten siehe E 1.3.1.9.

Photosensibilisierte O_2-Übertragung auf (51c): Aufnahme von ca. 1,0 Äquiv. O_2.

3ß.7α-Diacetoxy-$\Delta^{8(14)}$-ergosten (51d) $C_{32}H_{52}O_4$

Darstellung und Daten siehe E 1.3.1.12.

Photosensibilisierte O_2-Übertragung auf (51d): Aufnahme von ca. 1,0 Äquiv. O_2 mit gleichem ß-Wert wie (51a) (vgl. E 4.3).

3ß-Acetoxy-15-oxo-$\Delta^{8(14)}$-ergosten (55) $C_{30}H_{48}O_3$

Darstellung und Daten siehe E 1.3.2.4.

Photosensibilisierte O_2-Übertragung auf (55): Kein messbarer O_2-Verbrauch. Nach 50 Min. Belichtungszeit war im DSC ausschließlich (55) nachweisbar.

3ß-Acetoxy-7-oxo-$\Delta^{8(14)}$-ergosten (56) $C_{30}H_{48}O_3$

Darstellung und Daten siehe E 1.3.1.10.

Photosensibilisierte O_2-Übertragung auf (56): Verbrauch von ca. 1,0 Äquiv. O_2. Im DSC einer Photooxydationslösung, die 0,4 Äquiv. O_2 aufgenommen hatte, war neben (56) mit R_f=0,43 eine peroxydische Komponente (Anfärbung mit DMAA) mit R_f=0,21 zu erkennen.

E 3.6 Δ^8-Steroide

Versuchte Darstellung von 3ß-Acetoxy-Δ^8-ergosten

Nach BARTON u. COX [1] soll man 3ß-Acetoxy-Δ^8-ergosten durch Hochdruckhydrierung von 3ß-Acetoxy-$\Delta^{8.14}$-ergostadien mit Raney-Ni in Äthanol erhalten, als Nebenprodukt soll durch 1.4-Hydrierung 3ß-Acetoxy-$\Delta^{8(14)}$-ergosten entstehen. Trotz wiederholter Versuche und exakter Nacharbeitung erhielt ich stets ein Gemisch von ca. 10-20 % der Δ^8-Verbindung und ca. 80-90 % der $\Delta^{8(14)}$-Verbindung, aus dem sich das Δ^8-Steroid durch fraktionierte Kristallisation nur unwesentlich anreichern ließ. (Nachweis der Δ^8-Doppelbindung durch SeO_2-Test [9]).

3ß-Acetoxy-Δ^8-cholesten (65) $C_{29}H_{48}O_2$

Herkunft: Chemikaliensammlung Prof. O. Jeger, Zürich.

Daten: Fp 126-129°, $[\alpha]_D$+31°

Lit.-Werte [7,21]: Fp 128-129°, $[\alpha]_D$+32°

Photosensibilisierte O_2-Übertragung: 39 mg (65) nahmen in ca. 2 Min. 2,24 ml O_2 (1,0 Äquiv.) und in den folgenden

70 Min. noch weitere 0,26 ml O_2 (0,2 Äquiv.) auf (siehe Abb. 3.2). Nach DSC enthielt die Lösung kein (65) mehr (R_f=0,68 im System Cyclohexan Essigester 85:15), dafür 4 peroxydische Komponenten (Anfärbung mit DMAA): Hauptprodukt (R_f=0,34), schwache Nebenprodukte (R_f-Werte 0,30, 0,18 und 0,10). Nach Zugabe von TPP zur Photooxydationslösung waren im DSC 4 Produkte (mit DMAA keine Färbung, mit $SbCl_3$ Blaufärbung wie die Peroxyde) zu erkennen: Hauptprodukt (R_f=0,32), schwache Nebenprodukte (R_f-Werte 0,27, 0,15 und 0,06).

E 3.7 3ß-Acetoxy-$\Delta^{7.14}$-ergostadien (71) $C_{30}H_{48}O_2$

Darstellung und Daten siehe E 1.3.1.6.

Photosensibilisierte O_2-Übertragung: 40 mg (71) nahmen in ca.1 Min. 2,04 ml O_2 (1,0 Äquiv.) auf und in den folgenden 11 Min. weitere 2 ml. Gesamtaufnahme ca. 4,3 ml O_2 (2,1 Äquiv.) in 20 Min. (siehe Abb. 3.3). Eine Photooxydation wurde nach Aufnahme von ca. 0,5 Äquiv. O_2 abgebrochen: Im DSC neben (71) (R_f=0,85 im System Cyclohexan/ Essigester 85:15) eine peroxydische Komponente (72) (R_f=0,48; Anfärbung mit DMAA). Nach Zusatz von TPP zur Photooxydationslösung blieb (72) nach DSC unverändert peroxydisch. Eine weitere Photooxydation wurde nach Aufnahme von ca. 1,8 Äquiv. O_2 abgebrochen und die Lösung dsc untersucht: kein (71) nachweisbar, (72) als Nebenkomponente sichtbar, Hauptkomponente (73) vom R_f=0,32 (Anfärbung mit DMAA). Nach Zusatz von TPP zur Photooxydationslösung zeigte ein DSC unverändertes (72) als Nebenkomponente und eine Substanz mit R_f=0,29 als Hauptkomponente. Beide Substanzen gaben mit DMAA Rotfärbung und mit $SbCl_3$ Blaufärbung.

E 3.8 3ß-Acetoxy-$\Delta^{8.14}$-ergostadien (76) $C_{30}H_{48}O_2$

Darstellung und Daten siehe E 1.3.1.4.

Photosensibilisierte O_2-Übertragung: 40 mg (76) nahmen in 20 Min. 3,8 ml O_2 (1,85 Äquiv.) auf (siehe Abb.3.3). Im DSC der Photooxydationslösung war kein (76) (R_f=0,85 im

System Cyclohexan/Essigester 85:15) mehr nachweisbar, dafür 2 peroxydische Komponenten (Rotfärbung mit DMAA): Als Hauptprodukt (77) mit R_f=0,33, als schwaches Nebenprodukt (78) mit R_f=0,52. Nach Zugabe von TPP zur Photooxydationslösung zeigte ein DSC 2 Komponenten: Ein Hauptprodukt (R_f=0,30, Rotfärbung mit DMAA, Blaufärbung mit $SbCl_3$ wie (77)), ein Nebenprodukt (R_f=0,48, keine Farbreaktion mit DMAA, Blaufärbung mit $SbCl_3$ wie (78)).

E 3.9 $\Delta^{3,5}$-Cholestadien (82) $C_{27}H_{44}$

Darstellung: Kalium-cholesteryl-sulfat wurde nach NATELSON u.a. [17] aus Cholesterin und dem Pyridin-SO_3-Komplex über das Pyridin-cholesteryl-sulfat dargestellt und nach SOBEL u. ROSEN [25] mit Na-Caproxyd in siedendem Caprylalkohol zersetzt. Das rohe Dien wurde mehrmals aus Äthanol umkrist.

Daten: Fp 78-80°, $[\alpha]_D$-120°, UV-Max. 42600 K (21000)

Lit.-Werte [9]: Fp 80°, $[\alpha]_D$-123°, UV-Max. 42500 K (21500).

Photosensibilisierte O_2-Übertragung: Aufnahme von ca. 1,0 Äquiv. O_2. In der Photooxydationslösung war eine peroxydische Komponente (Rotfärbung mit DMAA) nachweisbar: R_f=0,43 (gegenüber R_f=0,75 für (82) im System Cyclohexan/Essigester 90:10). Beim Stehenlassen der Lösung ging das Photooxydationsprodukt im Verlaufe von 2 Tagen in eine peroxydische Komponente mit R_f=0,38 über (Rotfärbung mit DMAA). Polarimetrische Verfolgung der Umlagerung (zur Ausführung vgl. E 3.1.3): geringe Mutarotation der linksdrehenden Lösung in positiver Richtung. Durch TPP-Zugabe in der Kälte wurden das Photooxydations- und das Umlagerungsprodukt glatt reduziert: im DSC der Reduktionslösung war mit DMAA kein Peroxyd mehr nachweisbar.

E 3.10 Literaturverzeichnis zu E 3

[1] D.H.R.Barton u. J.D.Cox, The application of the method of molecular rotation differences to steroids - Olefinic unsaturation at the 8(9)-position, J.chem.Soc.[London] 1949,214

[2] P.Bladon, J.M.Fabian, H.B.Henbest, H.P.Koch u. G.W.Wood, Studies in the sterol group - Infrared absorption of nuclear tri- and tetra-substituted ethylenic centres, J.chem.Soc.[London] 1951,2402

[3] G.Brauer, Handbuch der präp.anorg.Chemie, Band 1, Enke-Verlag, Stuttgart 1960

[4] J.Broome, B.R.Brown u. G.H.R.Summers, A new preparation of steroid halides, J.chem.Soc. [London] 1957,2071

[5] O.Diels u. E.Abderhalden, Zur Kenntnis des Cholesterins, Ber.dtsch.chem.Ges.37,3092 (1904)

[6] C.Djerassi, R.R.Engle u. A.Bowers, The direct conversion of steroidal Δ^5-3ß-alcohols to Δ^5- and Δ^4-3-ketones, J.org.Chemistry 21, 1547 (1956)

[7] Elsevier's Encyclopaedia of Org.Chemistry, Volume 14 u. 14s, Elsevier's Publ.Company, Amsterdam

[8] L.F.Fieser, Cholesterol and companions - Cholestanol, lathosterol and ketone 104, J.Amer.chem.Soc. 75,4394 (1953)

[9] L.F.Fieser u. M.Fieser, Steroids, Reinhold Publ. Corp., New York 1959

[10] L.F.Fieser, M.Fieser u. R.N.Chakravarti, "α"-Spinasterol, J.Amer.chem.Soc.71,2226 (1949)

[11] L.F.Fieser u. S.Rajagapolan, Selective oxidation with N-bromosuccinimide - Cholestane-3ß,5α, 6ß-triol, J.Amer.chem.Soc.71,3938 (1949)

[12] A.S.Hallsworth, H.B.Henbest u. T.I.Wrigley, Aspects of stereochemistry - Metal reduction of some allylic systems, J.chem.Soc.[London] 1957, 1969

[13] I.M.Heilbron, K.M.Samant u. J.C.E.Simpson, Studies in the sterol group - An attempt to define the position of the hydroxyl group in ergosterol, J.chem.Soc.[London] 1933,1410

[14] I.M.Heilbron u. D.G.Wilkinson, Studies in the sterol-group - ß-Ergostenol and its derivatives, J.chem.Soc.[London] 1932,1708

[15] E.M.Kosower u. S.Winstein, The preparation and behavior of certain 3,5-cyclosteroids, J.Amer.chem.Soc.78,4347 (1956)

[16] J.Mauthner u. W.Suida, Beiträge zur Kenntniss des Cholesterins, Mh.Chem.15,85 (1894)

[17] S.Natelson u. S.P.Gottfried, Dehydration of hydroxy compounds by pyrolysis of their potassium sulfate esters; cholesterylene and camphene, J.Amer.chem.Soc.61,971 (1939)

[18] V.A.Petrow, O.Rosenheim u. W.W.Starling, The dehydration of cholestanetriol, J.chem.Soc. [London] 1938,677

[19] V.A.Petrow, O.Rosenheim u. W.W.Starling, Acyl migration in steroids, J.chem.Soc.[London] 1943, 135

[20] P.A.Plattner, A.Heusser u. A.B.Kulkarni, Über die reduktive Aufspaltung von Steroid-epoxyden mit Lithiumaluminiumhydrid - Vereinfachte Synthesen von Derivaten des 5-Oxy-koprostans, Helv.chim.Acta 32,265 (1949)

[21] J.P.Mathieu u. A.Petit, Constantes Sélectionées; Pouvoir Rotatoire Naturel: 1. Stéroides, Masson et Cie, Paris 1956

[22] G.O.Schenck, O.A.Neumüller u. W.Eisfeld, Δ^5-Steroid-7α-hydroperoxyde und -7-ketone durch Allylumlagerung von Δ^6-Steroid-5α-hydroperoxyden, Liebigs Ann.Chem.618, 202 (1958)

[23] C.W.Shoppee u. G.H.R.Summers, 3-Methyl-A-norcholest-3(5)-ene, J.chem.Soc.[London] 1952,2528

[24] C.W.Shoppee u. G.H.R.Summers, Some 3ß-fluorosteroids, J.chem.Soc.[London] 1957,4813

[25] A.E.Sobel u. M.J.Rosen, Preparation of unsaturated steroids from steryl sulfate, J.Amer.chem. Soc.63,3536 (1941)

[26] W.Stoll, Cholesteryläther, Zeitschr.physiol.Chem. 207,147 (1932)

[27] E.S.Wallis, E.Fernholz u. F.T.Gephart, Molecular rearrangement in the sterols - The action of anhydrous potassium acetate on cholesteryl p-toluenesulfonate in acetic anhydride solution, J.Amer.chem.Soc.59,137 (1937)

E 4 Zur Bestimmung der Halbwertskonzentration (ß)

E 4.0 Verwendete Materialien

Sensibilisatoren

Rose Bengale (RB): Standard-Sens. zur ß-Wert-Bestimmung. Herkunft: MERCK, Darmstadt. Reinigung durch je 10-stündige Extraktion mit trockenem Äther und mit Chlf.. Nach dieser Zeit waren die Extrakte farblos. Darauf wurde mit absolutiertem Meol extrahiert, das Meol verdampft und der Rückstand i.V. über P_2O_5 getrocknet.

Hämatoporphyrin (HP): Herkunft FLUKA, Buchs (Schweiz). Verwendung ohne weitere Reinigung.

Methylenblau (MB): Herkunft: MERCK, Darmstadt. Verwendung ohne weitere Reinigung.

Lösungsmittel

Für alle hier aufgeführten Belichtungsversuche wurde Pyridin der GESELLSCHAFT FÜR TEERVERWERTUNG, Duisburg, als Lösungsmittel verwendet (Handelsbezeichnung: reinst, S-frei). Kp_{760}= 115-116°)*

2.5-Dimethylfuran

Das zur Aktinometrie verwendete 2.5-Dimethylfuran (DMF) der Fa. FLUKA, Buchs, wurde vor jeder Versuchsreihe unter Argonschutz destilliert. Kp_{760}= 93-94°)**

Akzeptoren

Für die ß-Wert-Bestimmungen wurden ausschliesslich die mit ihren Daten unter E 3 aufgeführten Steroide eingesetzt.

)* Kp_{760}= 115,3° nach Handbook of Chemistry and Physics, 40th edition, Chemical Rubber Publ. Comp., Cleveland (Ohio) 1959

)** Kp_{760}= 93-94° nach B.P.Nikolski, Handbuch des Chemikers, Band II, VEB Verlag Technik, Berlin 1957

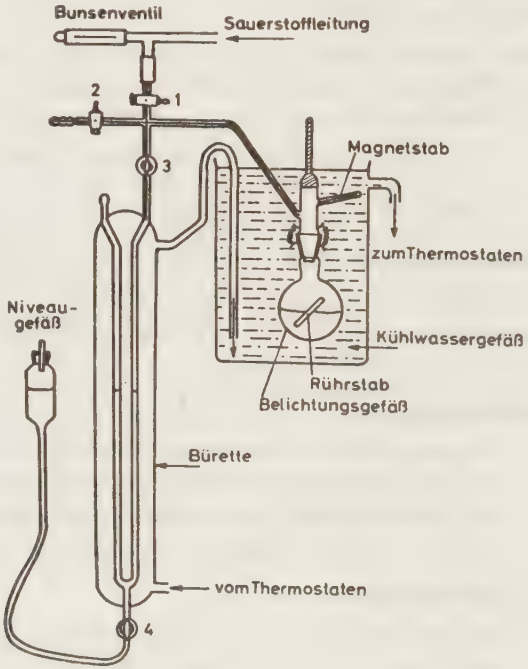
E 4.1 Zur Durchführung der Messungen

E 4.1.1 Die Mikrobelichtungsapparatur

Der Aufbau der Apparatur geht aus den Abbildungen hervor (vgl. die Beschreibung unter T 4.3.1).

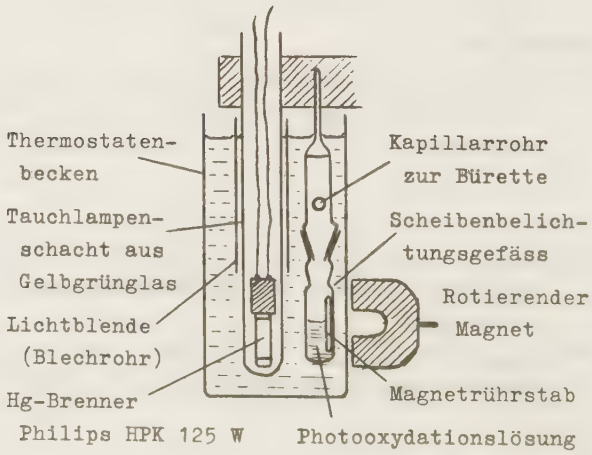
Gesamtansicht

(Tauchlampenschacht entfernt)
Maßstab ca.1:2,5



Querschnitt durch das Kühlwasserbecken

Maßstab ca.1:2



Anmerkungen zur Apparatur

Scheibenbelichtungsgefäss: Flacher, aus Solidex-Glas geblasener Zylinder (Durchmesser ca.30 mm, Höhe ca. 10 mm, Fassungsvermögen ca.7 ml) mit seitlichem Schliffstutzen.

Lichtquelle: Hg-Brenner Philips HP 125 W, an Spannungskonstanthalter (220 V ±2 %) betrieben, in Tauchschacht aus Gelbgrün-Glas (Absorptionskante bei 20000 K). Abstand zwischen Tauchschacht und Belichtungsgefäss ca. 9 mm.

Bürette: Zweischenklige Mikrobürette von 5 ml Inhalt mit Kühlmantel. 0,02-ml-Graduierung und Schellbachstreifen (Ablesung von 0,005 ml noch möglich). Sperrflüssigkeit: Aliphatin vom Kp 180-230° (Dampfdruck bei 20°C <1 torr).

Thermostasierung: Wasser von 20°±0,05° aus HÖPPLER-Thermostat im Kreislauf über Bürettenmantel und Wasserbecken (zur Kühlung von Hg-Brenner und Belichtungsgefäss). Beim Einbrennen des Hg-Brenners stieg die Temp. im Becken innerhalb von 3 Min. auf 20,5° und blieb anschliessend konstant. Nichtthermostasiertes Volumen (Kapillarrohre und -Hahnen zwischen Belichtungsgefäss und Bürette) <0,1 ml.

Gas-Sättigung der Photooxydationslösung: Rotierender Magnet ausserhalb des Kühlwasserbeckens (500-600 U/min, Motor mit 220 V ±2 % betrieben), Rührstab (teflonumkleideter Eisenstab von 20 mm Länge) im Belichtungsgefäss an der Grenzfläche zwischen Gas und Flüssigkeit (3 ml). Der Magnetrührer wurde so justiert, dass der rotierende Rührstab eine vollständige Benetzung der Gefässwände mit Lösung bewirkte, ohne dass Lösung in den Ansatzstutzen spritzte.

Füllen der Apparatur mit O_2: Bei geschlossenem Hahn 3 wird mehrmals abwechselnd bis ca.50 torr evakuiert und über Hahn 1 Sauerstoff eingelassen. Erst danach wird Hahn 3 geöffnet und bei gesenktem Niveaugefäss die Bürette mit O_2 durchgespült.

E 4.1.2 Versuchsdurchführung

Vorbereitung: Ca.20-150 mg Steroid wurden auf ±0,1 mg genau in das Scheibenbelichtungsgefäss eingewogen und mit Pyridin, das 1 mg RB pro ml enthielt, zu 3 ml ±0,02 ml gelöst. Nach Zusammenbau und Füllen der Apparatur mit O_2 (Bombensauerstoff) wurden Hg-Brenner (Lichtschutz der Photooxydationslösung durch ein Rohr aus Aluminiumblech, das über den Tauchschacht geschoben wurde) und Rührmotor eingeschaltet. Nachdem im Thermostatenbecken eine Temp. von 20,5° erreicht war, wurde die Apparatur auf Gasdichtigkeit geprüft (Überdruck durch Anheben des Niveaugefässes). Wenn sich innerhalb von 5 Min. der Büretten-stand um weniger als 0,005 ml verändert hatte, wurde die Belichtung durch Hochziehen des Blendenrohres begonnen.

Bestimmung der Anfangsgeschwindigkeit der O_2-Aufnahme ($v_{o.AO_2}$): Die Anfangsgeschwindigkeit $v_{o.AO_2}$ wurde graphisch aus der O_2-Verbrauchskurve bestimmt (Steigung der Tangente im Zeitpunkt t=0). Dabei wurde die während der ersten Min. der Belichtung an einer Blindlösung (Pyridin + RB) zu beobachtende Volumenzunahme (Temp.-effekt) von 0,015 ml sowie der Blindverbrauch von Lösungsmittel und Sens. (0,004 ml/min) berücksichtigt.

Bestimmung von v_{DMFO_2}: Zur Aktinometrie der Apparatur wurden zu Beginn und am Ende einer Versuchsreihe je drei Photooxydationsversuche mit Dimethylfuran (DMF) durchgeführt. Da v_{DMFO_2} für $[DMF]>2\cdot10^{-3}$ Mol/l konstant bleibt, war eine genaue Einwaage nicht erforderlich. Mit je 100-150 mg DMF wurde die Zeit, die zum Verbrauch von 5,0 ml O_2 benötigt wurde, abgestoppt. Die Einzelversuche zeigten maximale Schwankungen im v_{DMFO_2}-Wert von ±2 %. Zur Berechnung von ß nach Gleichung 4.4 (T 4.2) wurde der Mittelwert aus den sechs Einzelversuchen verwendet.

E 4.2 ß-Werte von Steroiden mit einer trisubstituierten Doppelbindung

Akzeptor	$[A_o]$ [Mol/l]	$v_{o.AO_2}$ [ml/min]	v_{DMFO_2} [ml/min]	q·100	ß [Mol/l]	Mittelwert für ß
Δ^4-Cholesten	0,0485	0,165	2,78	5,93	0,83	0,83
	0,0667	0,209	2,78	7,53	0,82	
	0,0840	0,255	2,78	9,20	0,83	
3ß-Hydroxy-Δ^4-cholesten	0,0344	0,039	3,70	1,05	3,23	3,22
	0,0344	0,040	3,70	1,08	3,15	
	0,0604	0,067	3,70	1,81	3,27	
1:1-Komplex von 3α-Hydroxy-	0,0344	0,032	3,66	(0,875)	(3,90)	
und 3ß-Hydroxy-Δ^4-cholesten	0,0667	0,062	3,66	(1,69)	(3,88)	
3α-Hydroxy-Δ^4-cholesten)+	0,0172	0,013	3,66	0,355	4,82	5
	0,0333	0,0245	3,66	0,67	4,92	
3ß.6ß-Dihydroxy-Δ^4-cholesten	0,0331	0,001	2,78	0,036	92	92
	0,0676	0,002	2,78	0,072	93	

)+: Berechnet aus $v_{o.AO_2}$ für den 1:1-Komplex der epimeren 3-Hydroxy-Δ^4-cholestene und dem ß-Wert für 3ß-Hydroxy-Δ^4-cholesten. Die Voraussetzung, daß sich $v_{o.AO_2}$ des 1:1-Komplexes additiv aus den O_2-Aufnahmegeschwindigkeiten der Einzelverbindungen zusammensetzt (d.h. daß sich die Einzelreaktionen im Gemisch gegenseitig nicht beeinflussen), erscheint in erster Näherung zulässig, da die Quantenausbeuten sehr klein sind.

Akzeptor	$[A_o]$ [Mol/l]	$v_{o.AO_2}$ [ml/min]	v_{DMFO_2} [ml/min]	q·100	E [Mol/l]	Mittelwert für E
Δ^5-Cholesten	0,0333	0,165	3,90	4,23	0,76	0,77
	0,0485	0,166	2,78	5,97	0,80	
	0,0667	0,320	3,90	8,21	0,75	
	0,100	0,460	3,90	11,8	0,75	
3ß-Hydroxy-Δ^5-cholesten (Cholesterin)	0,0333	0,106	3,86	2,75	1,18	1,18
	0,0612	0,138	2,78	4,96	1,17	
	0,100	0,300	3,86	7,79	1,185	
3ß-Acetoxy-Δ^5-cholesten (Cholesterinacetat)	0,0333	0,049	3,86	1,27	2,59	2,4)*
	0,0558	0,077	3,86	1,99	2,75	
	0,0560	0,077	3,86	1,99	2,76	
	0,0563	0,076	3,86	1,97	2,80	
	0,0667	0,088	3,86	2,28	2,86	
	0,100	0,129	3,86	3,34	2,90	
	0,133	0,157	3,86	4,07	3,14	
3ß-Benzoyloxy-Δ^5-cholesten (Cholesterinbenzoat)	0,0333	0,042	3,95	1,06	3,07	2,75)*
	0,0500	0,060	4,04	1,49	3,36	
	0,0667	0,076	3,95	1,93	3,40	
3ß-Methoxy-Δ^5-cholesten	0,0333	0,083	3,82	2,17	1,50	1,50
	0,0667	0,165	3,82	4,32	1,48	
	0,107	0,255	3,82	6,68	1,50	

Akzeptor	$[A_o]$ [Mol/l]	$v_{o.AO_2}$ [ml/min]	v_{DMFO_2} [ml/min]	q·100	ß [Mol/l]	Mittelwert für ß
3ß-Fluoro-Δ^5-cholesten	0,0386	0,032	2,78	1,15	3,32	3,36
	0,0609	0,049	2,78	1,76	3,40	
	0,0667	0,054	2,78	1,94	3,37	
3ß-Chloro-Δ^5-cholesten	0,0333	0,031	3,85	0,81	4,11	4,05
	0,0667	0,064	3,85	1,66	4,01	
	0,0685	0,047	2,87	1,64	4,13	
	0,100	0,095	3,85	2,47	3,95	
3ß-Bromo-Δ^5-cholesten	0,0333	0,020	2,78	0,72	4,60	4,57
	0,0512	0,031	2,78	1,12	4,54	
	0,0667	0,040	2,78	1,44	4,58	
3ß.4ß-Dihydroxy-Δ^5-cholesten	0,0343	0,006	3,68	0,163	21,0	20,9
	0,0535	0,0095	3,68	0,256	20,8	
3ß.7ß-Dihydroxy-Δ^5-cholesten	0,0333	0,012	3,66	0,328	10,1	10,4
	0,0645	0,022	3,66	0,602	10,6	
	0,0920	0,032	3,66	0,886	10,3	
3ß-Hydroxy-Δ^7-cholesten	0,0481	0,102	3,82	2,64	1,78	1,80
	0,1007	0,199	3,82	5,21	1,83	
	0,1205	0,242	3,82	6,30	1,79	

Akzeptor	$[A_o]$ [Mol/l]	$v_{o.AO_2}$ [ml/min]	v_{DMFO_2} [ml/min]	q·100	ß [Mol/l]	Mittelwert für ß
3ß-Acetoxy-Δ^7-cholesten	0,0316	0,057	3,82	1,49	2,09	1,95)*
	0,0342	0,062	3,82	1,63	2,08	
	0,0656	0,112	3,82	2,93	2,17	
	0,0652	0,107	3,82	2,80	2,26	
	0,0750	0,124	3,82	3,25	2,23	
	0,0972	0,150	3,82	3,93	2,38	
3ß-Acetoxy-Δ^7-ergosten	0,0333	0,060	3,82	1,57	2,09	1,95)*
	0,0648	0,110	3,82	2,88	2,19	
3ß-Hydroxy-Δ^{14}-ergosten	0,0348	0,053	3,73	1,42	2,41	2,40
	0,0665	0,102	3,73	2,72	2,38	
	0,0781	0,117	3,73	3,13	2,42	
3ß-Acetoxy-Δ^{14}-ergosten	0,0227	0,028	2,78	0,86	2,60	2,45)*
	0,0324	0,045	3,73	1,21	2,69	
	0,0610	0,078	3,73	2,09	2,85	

)* "wahrer" ß-Wert für $[A_o] \longrightarrow 0$ (vgl. T 4.5)

E 4.3 ß-Werte von Steroiden mit einer tetrasubstituierten Doppelbindung

Akzeptor	$[A_o]$ [Mol/l]	$v_{o.AO_2}$ [ml/min]	v_{DMFO_2} [ml/min]	q·100	ß [Mol/l]	Mittelwert für ß
3ß-Hydroxy-$\Delta^{8(14)}$-ergosten	0,0457	2,17	2,76	75,5	0,015	0,015
	0,0630	2,20	2,76	79,8	0,016	
	0,0849	2,39	2,76	86,5	0,013	
3ß-Acetoxy-$\Delta^{8(14)}$-ergosten	0,0333	1,77	2,76	64,2	0,019	0,0165)*
	0,0452	1,95	2,76	70,6	0,019	
	0,0705	2,14	2,76	77,5	0,021	
	0,0890	2,22	2,76	80,4	0,022	
	0,103	2,28	2,76	82,4	0,022	
3ß-Acetoxy-7α-hydroxy-$\Delta^{8(14)}$-ergosten	0,0548	0,050	2,76	1,81	2,98	2,7)*
3ß.7α-Diacetoxy-$\Delta^{8(14)}$-ergosten	0,0306	0,008	3,66	0,22	13,9	13)*
3ß.7α-Diacetoxy-$\Delta^{8(14)}$-cholesten	0,0288	0,008	3,66	0,22	13,1	13)*
	0,0424	0,011	3,66	0,30	14,1	
3ß-Acetoxy-7-oxo-$\Delta^{8(14)}$-ergosten	0,0051	0,006	2,78	0,22	2,36	2,3)*
	0,0154	0,017	2,78	0,61	2,50	
3ß-Acetoxy-$\Delta^{8(9)}$-cholesten	0,0311	2,10	2,77	76,0	0,010	0,009)*

)* "wahrer" ß-Wert für $[A_o] \longrightarrow 0$ (vgl. T 4.5)

E 4.4 ß-Werte von Steroid-dienen

Akzeptor	$[A_o]$ [Mol/l]	$v_{o.AO_2}$ [ml/min]	v_{DMFO_2} [ml/min]	q·100	ß [Mol/l]	Mittelwert für ß
3ß.Acetoxy-$\Delta^{5.7.22}$-ergostatrien	0,0305	2,50	2,76	90,6	0,003	0,0035
(Ergosterinacetat)	0,0304	2,45	2,76	88,8	0,004	
3ß-Acetoxy-$\Delta^{7.14}$-ergostadien	0,0302	2,15	2,76	78,0	0,008	0,008
	0,0393	2,27	2,76	82,3	0,008	
	0,0413	2,28	2,76	82,8	0,009	
3ß-Acetoxy-$\Delta^{8.14}$-ergostadien	0,0242	0,427	2,76	15,5	0,132	0,10)*
	0,0303	0,484	2,76	17,5	0,143	
	0,0425	0,592	2,76	21,5	0,155	
	0,0628	0,690	2,76	25,0	0,188	
$\Delta^{3.5}$-Cholestadien	0,0353	0,031	3,88	0,80	4,38	4,1)*
	0,0763	0,062	3,88	1,60	4,69	
	0,127	0,094	3,88	2,42	5,12	
	0,139	0,101	3,88	2,60	5,21	

)* "wahrer" ß-Wert für $[A_o] \longrightarrow 0$ (vgl. T 4.5)

E 4.5 ß-Werte von Steroidolefinen unter Verwendung von Hämatoporphyrin (HP) bzw. Methylenblau (MB) als Sensibilisator

Akzeptor	Sens.)*	$[A_o]$ [Mol/l]	$v_{o.AO_2}$ [ml/min]	v_{DMFO_2} [ml/min]	q·100	ß [Mol/l]	Mittelwert für ß
3ß-Hydroxy-Δ^5-cholesten (Cholesterin)	HP	0,0333	0,072	2,72	2,65	1,22	1,22
	HP	0,0861	0,178	2,72	6,55	1,23	
	HP	0,106	0,219	2,72	8,06	1,21	
	MB	0,1034	0,120	1,53	7,85	1,21	1,20
	MB	0,0543	0,066	1,53	4,31	1,20	
Δ^5-Cholesten	MB	0,0585	0,11	1,53	7,20	0,76	0,79
	MB	0,1097	0,18	1,53	11,72	0,82	
3ß-Chloro-Δ^5-cholesten	HP	0,0520	0,034	2,72	1,25	4,10	-
3ß-Methoxy-Δ^5-cholesten	HP	0,0848	0,138	2,72	5,08	1,59	-
3ß-Hydroxy-$\Delta^{8(14)}$-ergosten	HP	0,1008	2,34	2,72	86,1	0,016	-
	MB	0,1012	1,33	1,53	87,0	0,015	-
3ß-Acetoxy-Δ^5-cholesten	MB	0,0474	0,028	1,53	1,83	2,54	-
	MB	0,0972	0,048	1,53	3,14	3,00	

)* [HP] = $1{,}67.10^{-3}$ Mol/l (1 mg/ml)

[MB] = $1{,}25.10^{-3}$ Mol/l (0,4 mg/ml)

A N H A N G

Liste der in dieser Arbeit erstmals beschriebenen, präparativ isolierten Verbindungen

3ß-Acetoxy-14α-hydroxy-Δ^{7}-ergosten

3ß-Acetoxy-$\Delta^{7.14}$-ergostadien

1:1-Addukt von Maleinsäureanhydrid an 3ß-Acetoxy-$\Delta^{7.14}$-ergostadien

3ß-Acetoxy-7α-hydroxy-$\Delta^{8(14)}$-ergosten

3ß.7α-Diacetoxy-$\Delta^{8(14)}$-ergosten

3ß.7α-Dihydroxy-$\Delta^{8(14)}$-ergosten

3ß-Hydroxy-14α-hydroperoxy-Δ^{7}-ergosten

3ß.14α-Dihydroxy-Δ^{7}-ergosten

3ß-Acetoxy-7α-hydroxy-$\Delta^{8(14)}$-cholesten

3ß.7α-Diacetoxy-8ß-hydroxy-Δ^{14}-cholesten

3ß-Acetoxy-7α.8α-dihydroxy-Δ^{14}-cholesten

Gesamtliteraturverzeichnis

R.C.Anderson, R.Stevenson u. F.S.Spring,
J.chem.Soc.[London] 1952,2901

S.J.Angyal u. R.J.Young,
J.Amer.chem.Soc.81,5251 (1959)

M.Barbier, H.Jäger, H.Tobias u. E.Wyss,
Helv.chim.Acta 42,2440 (1959)

D.H.R.Barton u. T.Bruun,
J.chem.Soc.[London] 1951,2728

D.H.R.Barton u. J.D.Cox,
J.chem.Soc.[London] 1948,783, 1949,214

D.H.R.Barton u. W.Klyne,
Chem.and Ind.1948,755

D.H.R.Barton u. G.F.Laws,
J.chem.Soc.[London] 1954,52

D.H.R.Barton u. G.A.Morrison,
in: L.Zechmeister, Fortschritte der Chemie organischer Naturstoffe Bd.19, Springer-Verlag Wien 1961

W.Bergmann u. M.J.McLean,
Chem.Reviews 28,367 (1941)

S.Bergström,
Arkiv Kemi Mineral. Geol. 16A, Nr.10 (1943)

P.Bladon,
J.chem.Soc.[London] 1955,2176

P.Bladon, J.M.Fabian, H.B.Henbest, H.P.Koch u. G.W.Wood,
J.chem.Soc.[London] 1951,2402

P.Bladon, H.B.Henbest u. G.W.Wood,
J.chem.Soc.[London] 1952,2737

G.Brauer,
Handbuch der präparativen anorganischen Chemie Bd.1,
Enke-Verlag Stuttgart 1960

J.Broome, B.R.Brown u. G.H.R.Summers,
J.chem.Soc.[London] 1957,2071

W.Buser
Helv.chim.Acta 30,1379 (1947)

J.H.Chapman u. A.Parker
J.chem.Soc.[London] 1961,2075

Y.H.Chen
Ber.dtsch.chem.Ges.70,1432 (1937)

O.Diels u. E.Abderhalden,
Ber.dtsch.chem.Ges.37,3092 (1904)

C.Djerassi,
Optical rotatory dispersion, McGraw-Hill Book Company, New York 1960

C.Djerassi, R.R.Engle u. A.Bowers,
J.org.Chemistry 21,1547 (1956)

C.Djerassi, O.Mancera, G.Stork u. G.Rosenkranz,
J.Amer.chem.Soc.73,4496 (1951)

W.Eisfeld,
Diplomarbeit Göttingen 1959

E.L.Eliel,
Stereochemistry of carbon compounds, McGraw-Hill Book Company, New York 1962

Elsevier's Encyclopaedia of Organic Chemistry,
Elsevier's Publ.Company, Amsterdam

F.Feigl,
Tüpfelanalyse Bd.2, Akademische Verlagsgesellschaft, Frankfurt a.M. 1960

L.F.Fieser,
Experientia [Basel] 6,312 (1950)

L.F.Fieser,
J.Amer.chem.Soc.75,4394 (1953)

L.F.Fieser u. M.Fieser,
Advanced organic chemistry, Reinhold Publ.Corp., New York 1961

L.F.Fieser u. M.Fieser,
Steroids, Reinhold Publ.Corp., New York 1959

L.F.Fieser, M.Fieser u. R.N.Chakravarti,
J.Amer.chem.Soc.71,2226 (1949)

L.F.Fieser u. W.Y.Huang,
J.Amer.chem.Soc.75,5356 (1953)

L.F.Fieser u. G.Ourisson,
J.Amer.chem.Soc.75,4404 (1953)

L.F.Fieser u. S.Rajagapolan,
J.Amer.chem.Soc.71,3938 (1949)

S.Glasstone, K.J.Laidler u. H.Eyring,
The theory of rate processes, McGraw-Hill Book Comp.,
New York 1941

K.Gollnick,
Diplomarbeit Göttingen 1956

K.Gollnick,
Dissertation Göttingen 1962

A.S.Hallsworth, H.B.Henbest u. T.I.Wrigley,
J.chem.Soc.[London] 1957,1969

I.M.Heilbron, K.M.Samant u. J.C.E.Simpson,
J.chem.Soc.[London] 1933,1410

I.M.Heilbron u. D.G.Wilkinson,
J.chem.Soc.[London] 1932,1708

G.Helms,
Dissertation Göttingen 1961

H.B.Henbest u. E.R.H.Jones,
J.chem.Soc.[London] 1948,1798

L.Horner u. W.Jurgeleit,
Liebigs Ann.Chem.591,138 (1955)

H.H.Jaffé,
Chem.Reviews 53,191 (1953)

R.N.Jones u. F.Herling,
J.org.Chemistry 19,1252 (1954)

R.Kopp,
Diplomarbeit Göttingen 1958

E.M.Kosower u. S.Winstein,
J.Amer.chem.Soc.78,4347 (1956)

G.D.Laubach, E.C.Schreiber, E.J.Agnello u. K.J.Brunings,
J.Amer.chem.Soc.78,4746 (1956)

B.Lythgoe u. S.Trippett,
J.chem.Soc.[London] 1959,471

J.P.Mathieu u. A.Petit,
Constantes sélectionées - Pouvoir rotatoire naturel.
1. Stéroides, Masson et Cie, Paris 1956

J.Mauthner u. W.Suida,
Mh.Chem.15,85 (1894)

E.Merck AG,
Anfärbereagentien für Dünnschicht- und Papier-Chromatographie (Firmenschrift), Darmstadt

S.Natelson u. S.P.Gottfried,
J.Amer.chem.Soc.61,971 (1939)

O.A.Neumüller,
Diplomarbeit Göttingen 1957

A.Nickon u.J.F.Bagli,
J.Amer.chem.Soc.81,6330 (1959), 83,1498 (1961)

A.Nickon u. W.L.Mendelson,
J.Amer.chem.Soc.85,1894 (1963)

G.Ohloff, E.Klein u. G.O.Schenck,
Angew.Chem.73,578 (1961)

V.A.Petrow, O.Rosenheim u. W.W.Starling,
J.chem.Soc.[London] 1938,677, 1943,135

P.A.Plattner, A.Heusser u. A.B.Kulkarni,
Helv.chim.Acta 32,265 (1949)

G.I.Poos, G.E.Arth, R.E.Beyler u. L.H.Sarett,
J.Amer.chem.Soc.75,422 (1953)

S.J.Purdy u. E.V.Truter,
Chem.and Ind.1962,506

K.Randerath,
Dünnschicht-Chromatographie, Verlag Chemie, Weinheim 1962

A.Rieche u. M.Schulz,
Angew.Chem.70,694 (1958)

G.O.Schenck,
Naturwissenschaften 35,28 (1948), 40,205 u.229 (1953)

G.O.Schenck,
Z.Elektrochem.angew.physik.Chem.55,505 (1951)

G.O.Schenck,
Dechema-Monographien 24,105 (1955)

G.O.Schenck,
Angew.Chem.69,579 (1957)

G.O.Schenck,
Mehrzentrentermination (Heft 120 der Arbeitsgemeinschaft Forschung, Land Nordrhein-Westfalen), Westdeutscher Verlag, Köln 1963

G.O.Schenck u. K.Gollnick,
J.chim.phys.physicochim.biol.55,892 (1958)

G.O.Schenck u. K.Gollnick,
Über die schnellen Teilprozesse photosensibilisierter Substrat-Übertragungen - Untersuchungen über Chemismus und Kinetik der durch Xanthenfarbstoffe photosensibilisierten O_2-Übertragungen (Forschungsberichte des Landes Nordrhein-Westfalen Nr.1256), Westdeutscher Verlag, Köln 1963

G.O.Schenck, K.Gollnick u. O-A.Neumüller,
Liebigs Ann.Chem.603,46 (1957)

G.O.Schenck u. K.G.Kinkel,
Naturwissenschaften 38,355 (1951)

G.O.Schenck, K.G.Kinkel u. H.J.Mertens,
Liebigs Ann.Chem.584,125 (1953)

G.O.Schenck, H.J.Mertens, W.Müller, E.Koch u. G.F.Schiemenz,
Angew.Chem.68,303 (1956)

G.O.Schenck u. O.A.Neumüller,
Liebigs Ann.Chem.618,194 (1958)

G.O.Schenck, O.A.Neumüller u. W.Eisfeld,
Liebigs Ann.Chem.618,202 (1958)

A.Schönberg,
Präparative organische Photochemie, Springer-Verlag,
Berlin 1958

S.Schroeter,
Dissertation Göttingen 1962

W.H.Schuller u. R.V.Lawrence,
J.Amer.chem.Soc.83,2563 (1961)

K.H.Schulte-Elte,
Dissertation Göttingen 1961

C.W.Shoppee,
Chemistry of the steroids, Butterworths Scientific
Publications, London 1958

C.W.Shoppee u. G.H.R.Summers,
J.chem.Soc.[London] 1952,3048

A.E.Sobel u. M.J.Rosen,
J.Amer.chem.Soc.63,3536 (1941)

H.A.Staab,
Einführung in die theoretische organische Chemie,
Verlag Chemie, Weinheim 1959

E.Stahl,
Dünnschicht-Chromatographie, Springer-Verlag,
Berlin 1962

E.Stahl
Angew.Chem.73,646 (1961)

H.E.Stavely u. G.N.Bollenback,
J.Amer.chem.Soc.65,1285 u.1290 (1943)

K.Stich, G.Rotzler u. T.Reichstein,
Helv.chim.Acta 42,1480 (1959)

W.Stoll,
Zeitschr.physiol.Chem.207,147 (1932)

R.W.Taft jr.,
in: M.S.Newman, Steric effects in organic chemistry,
John Wiley and Sons, New York u. London 1956

E.S.Wallis, E.Fernholz u. F.T.Gephart,
J.Amer.chem.Soc.59,137 (1937)

G.W.Wheland,
Resonance in organic chemistry, John Wiley and Sons,
New York u. London 1955

H.Wieland u. W.Benend,
Liebigs Ann.Chem.554,1 (1943)

A.Windaus u. J.Brunken,
Liebigs Ann.Chem.460,225 (1928)

Fa. CARL ZEISS, Oberkochen,
Gebrauchsanweisung zum lichtelektrischen Präzisions-
polarimeter LEP 0,005°

Lebenslauf

Am 14. April 1933 wurde ich als Sohn des Chemikers Dr. Kurt Eisfeld und seiner inzwischen verstorbenen Ehefrau Gertrud, geb. Scholl, in Frankfurt a.M. geboren.

Der Beruf meines Vaters und die Kriegs- und Nachkriegsverhältnisse bedingten einen häufigen Wohnorts- und Schulwechsel. Ich besuchte von April 1939 bis Juli 1943 die Lindenhofschule (Volksschule) in Mannheim, anschliessend bis Dezember 1943 die Schillerschule Blasewitz (Oberschule) in Dresden, von Januar bis September 1944 die Oberschule in Auschwitz, Oberschlesien, von Oktober 1944 bis Februar 1945 wiederum die Schillerschule in Dresden, von Juni bis Dezember 1945 die Volksschule in Gröningen, Bezirk Magdeburg, von Februar 1946 bis Juli 1950 mit krankheitsbedingter Unterbrechung (Mai 1947 bis April 1948) die Oberschule in Soest, Westfalen, und ab September 1950 das Gymnasium (math.-naturw. Zweig) in Witten a.d.Ruhr. Dort bestand ich zu Ostern 1953 nach neunjährigem Besuch der höheren Schule die Reifeprüfung. Anschliessend arbeitete ich ein halbes Jahr als Werkstudent in einem Bergbaubetrieb.

Vom Wintersemester 1953/54 bis zum Sommersemester 1959 studierte ich Chemie an der Universität Göttingen. Ich bestand am 7. November 1956 die Vordiplomprüfung und am 15. Juli 1959 die Diplomchemiker-Hauptprüfung.

Seitdem bin ich wissenschaftlicher Mitarbeiter am Max-Planck-Institut für Kohlenforschung, Abteilung Strahlenchemie, in Mülheim a.d.Ruhr.